

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RODRIGO AUGUSTO DE PAULA E SOUZA

**QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE, CONTROLE GLICÊMICO E
SEUS DETERMINANTES EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

**CURITIBA
2008**

RODRIGO AUGUSTO DE PAULA E SOUZA

**QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE, CONTROLE GLICÊMICO E
SEUS DETERMINANTES EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, Setor de Ciências da
Saúde, Universidade Federal do Paraná,
como requisito parcial à obtenção do título
de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Co-Orientador: Prof. Dr. Cassyano J.
Correr

**CURITIBA
2008**

TERMO DE APROVAÇÃO

RODRIGO AUGUSTO DE PAULA E SOUZA

Título: "Qualidade de vida relacionada à saúde, controle glicêmico e seus determinantes em pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 2"

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, área de concentração Insumos, medicamentos e correlatos.



Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Orientador



Profa. Dra. Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui
Universidade Estácio de Sá



Prof. Dr. Michel Fleith Otuki
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Curitiba, 26 de fevereiro de 2009.

Aos meus pais,
Ao meu irmão,
E para Silmara.

AGRADECIMENTOS

A elaboração e conclusão de uma dissertação, como sabem todos que trabalham com pesquisa, é fruto do apoio, cooperação, dedicação e trabalho de muitas pessoas. Gostaria de agradecer a todos que foram solidários, se preocuparam e me acompanharam neste caminho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Roberto Pontarolo pelas sugestões, ensinamentos e por suas palavras precisas em momentos exatos, que foram fundamentais para a realização deste trabalho. Obrigado também pela confiança e liberdade para a execução do trabalho.

Ao meu co-orientador e amigo Prof. Dr. Cassyano Correr responsável em grande parte pela minha caminhada até aqui e com quem aprendo há tempos. Agradeço por sua participação ativa no delineamento e execução deste trabalho, além da dedicação, sugestões, dicas, e horas de leitura gastos na correção. Obrigado por tudo!

A Prefeitura Municipal de Curitiba, mais especificamente a Dra Marialva Pimentel, diretora da Unidade de Saúde do Jardim Gabinete e sua equipe, que abriram todas as portas e deram todo o auxílio necessário permitindo que a pesquisa fosse realizada na US.

Aos médicos e professores Dr. Carlos Braga e Dra. Ciane Mackert que foram fundamentais para o acesso aos prontuários dos pacientes (devido a uma exigência do Comitê de Ética em Pesquisa da Prefeitura Municipal de Curitiba era necessário a autorização, por algum médico que trabalhasse na US, do acesso ao prontuário eletrônico dos pacientes).

A todos os alunos de graduação da Universidade Positivo que colaboraram na coleta de dados, realizando as entrevistas com os pacientes com muita dedicação e cuidado. Agradeço especialmente a Mari (Marilise Polli) que participou do início ao fim realizando inúmeras entrevistas. E a Carmen que além de realizar entrevistas foi

responsável por meu deslocamento até a US no meu pós-operatório quando não podia dirigir.

Aos meus amigos. Paula, por seu incentivo e colaboração, fundamentais em momentos difíceis. Trajano, pela sua generosidade e disposição para ajudar. Dani, pela paciência e pela colaboração necessária para suprir minha ausência na farmácia.

A Ana Carolina Melchior pelas sugestões, dicas e caminhos abertos por seu trabalho.

Por último agradeço a minha família, base da minha formação e incentivadora dos meus projetos. Agradeço aos meus pais, Ernani e Esmeralda, que nortearam o caminho e forneceram o auxílio necessário para que eu caminhasse com minhas próprias pernas. Ao meu irmão, Sérgio, com quem divido trabalho e projetos, que sempre entendeu minha ausência e deu o suporte necessário. E a Silmara, minha esposa, pelo carinho, cumplicidade e por dividir comigo sonhos que buscamos juntos transformar em realidade.

“Se as coisas são inatingíveis...ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!”

Mário Quintana

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivos avaliar a influência dos determinantes sócio-econômicos, clínicos, farmacoterapêuticos e de adesão à terapia sobre a qualidade de vida e controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. O estudo realizado foi do tipo transversal exploratório, sendo a coleta de dados realizada por meio de entrevista estruturada e consulta ao prontuário médico dos pacientes. Foram coletados dados sócio-econômicos e clínicos. A adesão ao tratamento foi avaliada por meio de dois testes indiretos: Morisky-Green-Levine e Haynes-Sackett. A complexidade da farmacoterapia foi medida pelo Índice da Complexidade da Farmacoterapia (ICFT). As complicações do diabetes foram avaliadas pelo Índice de Complicações do Diabetes (ICD). A qualidade de vida foi avaliada pelo Perfil de Saúde de Nottingham e pelo DQOL-Brasil. O controle glicêmico foi avaliado pelo resultado da hemoglobina glicada e glicemia de jejum dos pacientes, ambos os resultados referentes a três meses anteriores ou posteriores a entrevista. Foram entrevistados 146 pacientes adultos, sendo 127 incluídos nas análises estatísticas. Predominou o sexo feminino (71,7%) e a faixa etária elevada (61,1 anos), a presença de sobrepeso ou obesidade foi verificada em 83,5% dos pacientes. O tempo médio de diagnóstico do diabetes foi de 7,3 anos. A hipertensão arterial foi a co-morbidade mais freqüente (85% dos pacientes). A média de medicamentos antidiabéticos utilizados foi de 1,5 (DP=0,6). Os fármacos antidiabéticos mais utilizados foram metformina (74,8% dos pacientes), glibenclamida (54,3%) e insulina NPH (13,4%). O ICFT global foi de 16,2 (DP=5,7) e o ICFT relativo à farmacoterapia antidiabética foi de 7,6 (DP=3,6). O teste de Morisky-Green-Levine apontou como não aderentes 52,8% dos pacientes e Haynes-Sackett 34,6%. O número médio de complicações relacionadas ao diabetes foi 2,3, sendo a mais freqüente a Doença Vascular Periférica (66,1 % dos pacientes), seguida da Doença Arterial Coronariana e Problemas Relacionados à Visão, ambas relatadas por 43,3% dos pacientes. O controle glicêmico segundo parâmetros da American Diabetes Association foi alcançado por 47,2% dos pacientes. A QVRS, avaliada pelo Perfil de Saúde de Nottingham sofreu influência negativa das complicações do diabetes. Maiores níveis de escolaridade, sexo masculino e pacientes casados ou viúvos estiveram relacionados a maiores níveis de QVRS. A QVRS, avaliada pelo DQOL, foi influenciada negativamente pelo não controle glicêmico. As complicações neuropatia e problemas relacionados à visão relacionaram-se a piores índices de QVRS e o aumento da idade relacionou-se a melhores índices de QVRS avaliada pelo DQOL.

Palavras-Chaves: Diabetes Mellitus; Controle Glicêmico; Qualidade de Vida; Complexidade da Farmacoterapia; Adesão ao Tratamento; Complicações do Diabetes.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the influence of socioeconomics, clinics and pharmacotherapeutic factors and adherence to treatment on the quality of life and glycemic control in diabetes mellitus type 2 patients. The study developed was a cross-sectional and exploratory study whose data collection was performed by means of structured interview and medic register consultation. Socioeconomics and clinics data was registered. The adherence to treatment was evaluated by two indirect methods: Morisky-Green-Levine e Haynes-Sackett. The complexity of pharmacotherapy was measured by Medication Regimen Complexity Index (MRCI). The diabetes complication was evaluated by Diabetes Complications Index (DCI). The quality of life was evaluated by Nottingham Health Profile (NHP) and DQOL-Brazil. The glycemic control was evaluated by glycated hemoglobin and fasting glucose of patients, both results from three months previous or after at the interview. We interview 146 adults' patients and 127 were included in statistical analysis. Was predominant the female sex (71.7%) and high age (61.1 years), was observed the presence of overweight or obesity on 83.5% of patients. The diagnostic mean time was 7.3 years. The hypertension was comorbidity more frequent (85% of patients). The most common drugs used to treat the diabetes were metformine (74.8% of patients), glibenclamide (54.3%) and NPH insulin (13.4%). The global MRCI mean was 16.2 (SD=5.7) and the MRCI relative to the antidiabetic pharmacotherapy was 7.6 (SD=3.6). The Morisky-Green-Levine test indicated as non adherent 52.8% of patients and Haynes-Sackett 34.6%. The mean of complications of diabetes was 2.3. The more frequent complication was peripheral vascular disease (66.1% of patients), the coronary artery disease and eye problems were reported for 43.3% of patients. The glycemic control in accordance with American Diabetes Association was reached for 47.2% of patients. The HRQOL, evaluate for NHP, was negatively influenced for diabetes complications. The NHP showed that patients with high educational level, masculine gender and married or widowed patients, was level more high of HRQOL. The DQOL-Brazil showed that HRQOL was negatively influenced for the poor glycemic control. The complications neuropathy and eye problems were linked at the worst level of specific HRQOL. The more elevated age was linked with better HRQOL evaluated for DQOL-Brazil.

Key-words: Diabetes Mellitus; Glycemic Control; Quality of Life; Medication Regimen Complexity; Treatment Adherence; Diabetes Complications.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	-	Pró-insulina humana e sua conversão em insulina.....	06
----------	---	--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	-	Distribuição dos pacientes de acordo com o número de medicamentos utilizados.....	61
-----------	---	---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	-	Valores de glicose plasmática (mg/dl) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.....	10
Quadro 2	-	Correlação entre os níveis de hemoglobina glicada e os níveis médios de glicemia dos últimos dois a três meses anteriores ao teste.....	12
Quadro 3	-	Recomendações e níveis de evidência sobre o controle da hemoglobina glicada em pacientes diabéticos.....	13
Quadro 4	-	Medicamentos orais antidiabéticos e seus mecanismos de ação.....	17
Quadro 5	-	Instrumentos genéricos utilizados para a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes diabéticos tipo 2.....	44
Quadro 6	-	Instrumentos específicos utilizados para a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes diabéticos tipo 2.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes do estudo.....	59
Tabela 2	- Co-morbididades Auto-Relatadas e fatores de risco cardiovascular.	60
Tabela 3	- Número de medicamentos e frequência de utilização.....	60
Tabela 4	- Medicamentos antidiabéticos utilizados e frequência de utilização.....	62
Tabela 5	- Associações de medicamentos antidiabéticos e suas frequências.....	62
Tabela 6	- Medicamentos anti-hipertensivos, antiagregantes plaquetários e hipocolesterolêmicos utilizados, suas frequências, pertencentes ou não a rename.....	63
Tabela 7	- Número de medicamentos anti-hipertensivos e frequência de utilização.....	63
Tabela 8	- Medicamentos utilizados no tratamento de co-morbididades e suas frequências, pertencentes ou não a rename.....	64
Tabela 9	- ICFT global e suas frequências.....	65
Tabela 10	- ICFT do tratamento antidiabético e suas frequências.....	65
Tabela 11	- Resultado do teste de adesão de Morisky-Green-Levine e Haynes-Sackett.....	66
Tabela 12	- Relação do instrumento de Morisky-Green-Levine e HbA1c.....	67
Tabela 13	- Prevalência das complicações do diabetes obtidas pelo ICD.....	68
Tabela 14	- Correlações obtidas entre os itens que compõem o ICD.....	69
Tabela 15	- Controle glicêmico dos pacientes participantes do estudo.....	70
Tabela 16	- Fatores preditores para desfechos de HbA1c.....	70
Tabela 17	- Valores de hemoglobina glicada em relação a não adesão indicada por cada questão do teste de Morisky-Green-Levine.....	71
Tabela 18	- Avaliação da qualidade de vida pelo instrumento Perfil de Saúde de Nottingham.....	72

Tabela 19	- Resultados da regressão linear múltipla para escore geral do PSN.....	73
Tabela 20	- Avaliação da qualidade de vida pelo instrumento DQOL-Brasil.....	74
Tabela 21	- Resultados da regressão linear múltipla para o escore geral do DQOL-Brasil.....	74
Tabela 22	- Correlação entre os domínios do DQOL-Brasil e PSN.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE	- American Association of Clinical Endocrinologists
A1c	- Hemoglobina Glicada Fração A1c
ADA	- American Diabetes Association
AMI	- Amputação de Membros Inferiores
AVC	- Acidente Vascular Cerebral
CA	- Circunferência Abdominal
CLAE	- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DAC	- Doença Arterial Coronariana
DCCT	- Diabetes Control and Complications Trial
DCI	- Diabetes Complications Index
DCV	- Doença Cerebrovascular
DM	- Diabetes mellitus
DM2	- Diabetes mellitus tipo 2
DPP-V	- Dipeptidyl Peptidase - V
DQOL-Brasil	- Diabetes Quality of Life Measure-Brasil
DP	- Desvio Padrão
DVP	- Doença Vascular Periférica
EASD	- European Association for Study of Diabetes
EUA	- Excreção Urinária de Albumina
GJ	- Glicemia de Jejum
GLP-1	- Glucagon-like Peptide – 1
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	- Hemoglobina Glicada Fração A1c
HDL-C	- High Density Lipoprotein Cholesterol
IC	- Intervalo de Confiança
ICD	- Índice de Complicações do Diabetes
ICFT	- Índice de Complexidade da Farmacoterapia
IDF	- Federação Internacional de Diabetes
IECA	- Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
IMC	- Índice de Massa Corporal
LDL-C	- Low Density Lipoprotein Cholesterol

MEMS	- Medication Event Management Systems
MRCI	- Medication Regimen Complexity Index
NHP	- Nottingham Health Profile
NPH	- Neutral Protamine Hagedorn
NPL	- Neutral Protamine Lispro
NRP	- Neuropatia
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OR	- Odds Ratio
PPAR	- Peroxisome Proliferator Activated Receptor
PRP	- Problemas Relacionados aos Pés
PRV	- Problemas Relacionados à Visão
PSF	- Programa Saúde da Família
PSN	- Perfil de Saúde de Nottingham
QV	- Qualidade de Vida
QVRS	- Qualidade de vida relacionada à saúde
RENAME	- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RLM	- Regressão Linear Múltipla
SBD	- Sociedade Brasileira de Diabetes
SUS	- Sistema Único de Saúde
TTG	- Teste padronizado de tolerância à glicose
UEE	- União Européia
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UKPDS	- United Kingdom Prospective Diabetes Study
US	- Unidade Básica de Saúde
WESDR	- Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy
WHO	- World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	02
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	05
2.1DIABETES MELLITUS.....	05
2.2 CLASIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS.....	07
2.3 DIAGNÓSTICO.....	09
2.3.1 Métodos e Critérios.....	09
2.3.2 Hemoglobina Glicada.....	11
2.4 TRATAMENTO.....	14
2.4.1.Tratamento Não Medicamentoso.....	15
2.4.2 Tratamento Medicamentoso com Antidiabéticos Orais.....	15
2.4.2.1 Secretagogos de insulina.....	18
2.4.2.2 Drogas que atuam na resistência insulínica.....	18
2.4.2.3 Drogas que diminuem a absorção de glicose.....	19
2.4.2.4 Drogas que aumentam a secreção de insulina glicose-dependente e que diminuem a secreção de glucagon.....	19
2.4.3 Insulina no Tratamento do Diabetes mellitus tipo 2.....	20
2.4.3.1Tipos específicos de insulina.....	21
2.4.4 Análogos de Insulina.....	22
2.4.5 Importância do Tratamento.....	23
2.5 EPIDEMIOLOGIA.....	24
2.6 ADESÃO AO TRATAMENTO.....	26
2.6.1 Determinação da Adesão.....	28
2.7 COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA.....	30
2.8 COMPLICAÇÕES DO DIABETES.....	31
2.8.1 Doença Macrovascular em Pacientes Diabéticos.....	32
2.8.2 Doença Microvascular em Pacientes Diabéticos.....	33
2.8.3 Pé Diabético.....	35
2.9 QUALIDADE DE VIDA.....	37
2.9.1 Qualidade de Vida em Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2.....	39
2.9.2 Instrumentos para a Avaliação da Qualidade de Vida.....	40

2.9.2.1 Instrumentos de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde utilizadas na pesquisa.....	43
3 OBJETIVOS	48
3.1 OBJETIVO GERAL.....	48
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	48
4 METODOLOGIA	50
4.1 DESENHO DA PESQUISA.....	50
4.2 VARIÁVEIS E COLETAS DE DADOS.....	51
4.2.1 Perfil Sócio-Econômico.....	51
4.2.2 Perfil Farmacoterapêutico.....	51
4.2.3 Perfil Clínico e Controle Glicêmico.....	51
4.2.4 Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS).....	52
4.2.5 Adesão ao Tratamento.....	53
4.2.6 Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT).....	54
4.2.7 Índice de Complicações do Diabetes.....	54
4.2.8 Análise Estatística.....	56
5 RESULTADOS	58
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	58
5.2 PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO.....	60
5.2.1 Complexidade da Farmacoterapia.....	64
5.3 ADESÃO TERAPÊUTICA.....	65
5.4 COMPLICAÇÕES DO DIABETES.....	68
5.5 CONTROLE GLICÊMICO.....	69
5.6 QUALIDADE DE VIDA.....	72
5.6.1 Validade Concorrente do DQOL-Brasil: Comparação com Perfil de Saúde de Nottingham.....	75
6 DISCUSSÃO	78
6.1 PERFIL DA POPULAÇÃO.....	78
6.2 PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO.....	79
6.3 ADESÃO TERAPÊUTICA.....	81
6.4 COMPLICAÇÕES DO DIABETES.....	83
6.5 CONTROLE GLICÊMICO.....	85

6.6 QUALIDADE DE VIDA.....	88
6.6.1 Validade Concorrente do DQOL-Brasil: Comparação com Perfil de Saúde de Nottingham.....	90
7 CONCLUSÃO.....	93
REFERÊNCIAS.....	96
APÊNDICE 1: PERFIL DOS PACIENTES.....	109
APÊNDICE 2: INSTRUMENTO ÍNDICE DE COMPLICAÇÕES DO DIABETES..	112
ANEXO 1: INSTRUMENTO DQOL-Brasil.....	115
ANEXO 2: INSTRUMENTO PERFIL DE SAÚDE DE NOTTINGHAM.....	119
ANEXO 3: ESCALA DE ADESÃO DE MORISKY-GREEN-LEVINE.....	121
ANEXO 4: ESCALA DE ADESÃO DE HAYNES-SACKETT.....	123
ANEXO 5: ÍNDICE DA COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA.....	125
ANEXO 6: TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFPR.....	128

Introdução

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença endócrina, crônica e severa, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos, caracterizada por hiperglicemia crônica, freqüentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial e que afeta, atualmente, 8% da população adulta, aumentando a sua incidência para mais de 20% em pessoas com mais de 65 anos de idade (FELIG; FROHMAN, 2001).

O DM tipo 2 ocorre freqüentemente em pacientes com mais de 40 anos e mais de 50% dos casos se desenvolvem em pacientes com idade superior a 55 anos. Os principais fatores que contribuem para o aparecimento do DM tipo 2 são: étnicos, genéticos, idade, sobrepeso e obesidade, sedentarismo, ou seja, essa forma de diabetes está relacionada à associação de forte predisposição genética e familiar com o estilo de vida e os fatores ambientais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003).

A prevalência do DM tipo 2 está aumentando de forma exponencial, adquirindo características epidêmicas em vários países. A Organização Mundial da Saúde (OMS) calcula que existam mais de 180 milhões de pessoas com diabetes no mundo, sendo provável que esta cifra aumente mais que o dobro até 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007)

O diabetes mellitus necessita de um tratamento dinâmico para a manutenção adequada dos níveis de glicose sanguínea, como também para o controle das co-morbidades que podem acompanhá-la. Embora os sintomas agudos do diabetes, causados pela hiperglicemia, possam ser minimizados por um simples equilíbrio dos níveis de glicose, é necessário um rigoroso controle da glicemia sanguínea para reduzir os danos crônicos, que incluem: complicações vasculares, renais, cardíacas, neurológicas, oftalmológicas e infecciosas, podendo levar o indivíduo a óbito (SPILKER, 1996).

Existem evidências de que pessoas com o diabetes não tratado ou mal controlado desenvolvam mais complicações do que aquelas com diabetes bem controlado (OLIVEIRA; MILECH, 2004). Pesquisadores tem demonstrado que estas

complicações reduzem a qualidade de vida dos pacientes e aumentam a utilização dos serviços de saúde (FINCKE *et al.*, 2005; UKPDS, 1999).

Não há ainda uma definição universalmente aceita de qualidade de vida. Esta representa um conceito subjetivo que engloba aspectos de estado físico e funcional, psicológicos e de bem estar, relações sociais, fatores econômicos e vocacionais e, ainda, aspectos religiosos e espirituais (SPILKER, 1996).

O grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (OMS) a define como “a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (THE WHOQOL GROUP, 1994).

Outro enfoque dado à qualidade de vida consiste na avaliação do impacto das doenças e tratamentos sobre a vida dos pacientes, o que vem a ser denominada qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Esta foi definida como “uma medida da opinião subjetiva individual do paciente considerando sua saúde, nas dimensões físicas, psíquicas e sociais” (GUYATT *et al.*, 1993).

Neste estudo pretende-se avaliar a influência de fatores sócio-econômicos, clínicos e relacionados ao tratamento (como complexidade da farmacoterapia e adesão ao tratamento), sobre o controle glicêmico e qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, além da correlação entre estes fatores.

Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus (DM) são um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia, como resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

O início da descoberta da insulina ocorreu no final do século XIX, quando um estudante de medicina alemão, Paul Langerhans, observou que o pâncreas continha dois grupos distintos de células: as células acinares, que secretam enzimas digestivas; e as agrupadas em ilhas ou ilhotas, às quais atribuiu uma segunda função. Em 1889, Oscar Minkowski e Joseph Von Mering mostraram que cães pancreatectomizados exibiam uma síndrome semelhante ao diabetes mellitus nos seres humanos. Em 1921, Frederick G. Banting, um cirurgião canadense e Charles H. Best, um estudante de medicina, conseguiram isolar um extrato pancreático eficaz na redução da concentração sanguínea de glicose em cães diabéticos: a insulina, sendo atribuída a eles a descoberta deste hormônio (DAVIS; GRANNER, 2003).

A insulina é um hormônio sintetizado nas células-beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas. A parte endócrina do pâncreas (2% da massa total do órgão) é formada por 500.000 a um milhão de ilhotas de Langerhans, dentro das quais, as células-beta constituem 60-80% do todo (FELIG; FROHMAN, 2001). As células β das ilhotas pancreáticas sintetizam insulina a partir de um precursor de 110 aminoácidos de cadeia simples, denominado pré-pro-insulina. Após translocação através da membrana do retículo endoplasmático rugoso, o peptídeo de sinalização N terminal de 24 aminoácidos da pré-pró-insulina é clivado para formar a pró-insulina. Nesse ponto a molécula se dobra e formam-se as pontes de dissulfeto. Na conversão da pró-insulina humana em insulina, no complexo de Golgi, são removidos quatro aminoácidos básicos e o conector remanescente ou peptídeo C por proteólise. Essa reação produz as duas cadeias peptídicas (A e B) da molécula de insulina, que contém uma ponte dissulfeto intra-unidade e 2 inter-subunidades. A



A ação da insulina é essencial para regular a homeostase de glicose em vários níveis, reduzindo a produção hepática de glicose (via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise) e aumentando a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo. A insulina também estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduz a lipólise, bem como aumenta a síntese e inibe a degradação protéica (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002).

Os tecidos-alvo importantes para a regulação da homeostasia da glicose pela insulina são o fígado, o músculo e o tecido adiposo, mas ela também exerce potentes efeitos reguladores sobre outros tipos celulares, sendo o principal hormônio responsável pelo controle de captação, da utilização e do armazenamento dos nutrientes celulares. As ações anabólicas da insulina incluem estimulação da utilização e do armazenamento intracelulares de glicose, aminoácidos e ácidos graxos, enquanto inibe processos catabólicos como a degradação de glicogênio,

lipídios e proteínas. A insulina exerce essas funções gerais ao estimular o transporte de substratos e íons para dentro das células, ao promover a translocação de proteínas entre compartimentos celulares, ao ativar e inativar enzimas específicas e ao modificar as quantidades de proteínas, alterando a taxa de transcrição gênica e de tradução de mRNA específico (DAVIS; GRANNER, 2003).

Os efeitos da insulina podem ocorrer em segundos, minutos (como a ativação dos sistemas de transporte da glicose e íons, a fosforilação ou desfosforilação de enzimas, ou ainda alguns efeitos sobre a transcrição gênica); outros efeitos pode levar horas, como os exercidos sobre a síntese de proteínas ; além dos efeitos que podem levar dias, como os que atuam sobre a proliferação e a diferenciação celulares. Não é se sabe ao certos se estas diferenças cinéticas resultam do uso de diferentes vias de mecanismos ou da cinética intrínseca dos vários processo envolvidos (DAVIS; GRANNER, 2003).

2.2 CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS

A classificação atual do diabetes mellitus é baseada na etiologia e não no tipo do tratamento. Deste modo, os termos diabetes mellitus insulino dependente e diabetes mellitus insulino independente não devem mais ser utilizados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

A classificação moderna do diabetes mellitus continua se desenvolvendo com o aumento do conhecimento sobre a epidemiologia, patofisiologia e genética. A Sociedade Brasileira de Diabetes, em suas últimas diretrizes (2007), baseada nas classificações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Associação Americana de Diabetes (ADA), recomenda a classificação do diabetes mellitus em:

- DM tipo 1: caracterizada pela deficiência absoluta de insulina, resulta primariamente da destruição das células beta pancreáticas, tem tendência à cetoacidose. Inclui casos decorrentes de doença auto-imune e aqueles nos quais a causa da destruição das células beta não é conhecida (causa idiopática). Corresponde de 5% a 10% do total de casos. A forma rapidamente progressiva é comumente observada em crianças e adolescentes, porém pode ocorrer também em

adultos. A forma lentamente progressiva ocorre geralmente em adultos e é referida como diabetes latente auto-imune do adulto (Lada);

- DM do tipo 2: resultante, em geral, de graus variáveis de resistência à insulina e deficiência relativa de secreção de insulina. A maioria dos pacientes tem excesso de peso e a cetoacidose ocorre apenas em situações especiais, como durante infecções graves. O diagnóstico, na maioria dos casos, é feito a partir dos 40 anos de idade, embora possa ocorrer mais cedo, mais raramente em adolescentes. Abrange 90% a 95% do total de casos. É importante ressaltar que, nos últimos anos, a incidência de diabetes mellitus do tipo 2 vem crescendo entre crianças e jovens nos Estados Unidos, em associação ao aumento da obesidade;

- DM gestacional: caracterizado pela diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto. Abrange os casos de DM e de tolerância à glicose diminuída detectados na gravidez.

- Outros tipos de DM: pertencem a essa classificação formas menos comuns de diabetes mellitus cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados, como: defeitos genéticos funcionais da célula beta; defeitos genéticos na ação da insulina; doenças do pâncreas exócrino; endocrinopatias; DM induzido por fármacos ou agentes químicos; infecções; formas incomuns de diabetes imunomediado; outras síndromes genéticas geralmente associadas ao diabetes.

A hiperglicemia no DM tipo 2 geralmente se desenvolve de forma gradual, não sendo suficiente nos estágios iniciais para promover o aparecimento dos sintomas clássicos, podendo o paciente permanecer com a doença sem diagnóstico por vários anos, tendo como consequência o desenvolvimento de uma complicação que muitas vezes é detectada no momento do diagnóstico do DM tipo 2. A causa deste desenvolvimento gradual é a evolução da doença que se inicia com uma leve resistência à ação da insulina podendo culminar com a deficiência na produção de insulina (OLIVEIRA; MILECH, 2004).

O estágio intermediário entre a homeostase normal da glicose e o DM é chamado pré-diabetes, e pode se dividido em duas categorias: glicemia de jejum

alterada e tolerância à glicose diminuída. A glicemia de jejum alterada refere-se às concentrações de glicemia de jejum que são inferiores ao critério diagnóstico para o DM, porém mais elevadas que o valor de referência normal. A tolerância à glicose diminuída representa uma anormalidade da regulação da glicose no estado pós-sobrecarga, que é diagnosticada através do teste oral de tolerância a glicose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

A evolução para o diabetes mellitus ocorre ao longo de um período de tempo variável, passando pelos estágios intermediários: glicemia de jejum alterada (evidências precoces de disfunção de célula beta) e tolerância à glicose diminuída (na presença de glicemia de jejum normal, representariam quadro de resistência insulínica). Na presença de ambos os estágios, haveria um quadro misto, com maior risco para progressão para diabetes e doença cardiovascular. Qualquer dos estágios, pré-clínicos ou clínicos, pode caminhar em ambas as direções, progredindo para o estado diabético ou revertendo para a normalidade da tolerância à glicose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003).

2.3 DIAGNÓSTICO

2.3.1 Métodos e Critérios

Os procedimentos diagnósticos empregados são a medida da glicose no soro ou plasma após jejum de oito a 12 horas e o teste padronizado de tolerância à glicose (TTG) após administração de 75 gramas de glicose anidra por via oral, com medidas de glicose no soro ou no plasma nos tempos 0 e 120 minutos após a ingestão. A determinação da glicose é feita preferencialmente no plasma, sendo o sangue coletado em tubo com fluoreto de sódio. Isto não sendo possível, a glicose deverá ser determinada logo após a coleta ou o tubo deverá ser mantido a 4°C por, no máximo, duas horas. Os critérios diagnósticos no quadro 1 estão baseados nas recomendações das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2007) e incluem valores de glicemia de jejum medidos no soro ou plasma.

QUADRO 1 - VALORES DE GLICOSE PLASMÁTICA (em mg/dL) PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS E SEUS ESTÁGIOS PRÉ-CLÍNICOS

Categoria	Jejum*	2h Após 75g De Glicose	Casual**
Glicemia Normal	<100	<140	
Tolerância À Glicose Diminuída	>100 a <126	≥ 140 a <200	
Diabetes Mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

FONTE: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2007)

NOTA: * O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas.

**Glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

***Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso

Os critérios aceitos para o diagnóstico do DM são três: 1) sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual acima de 200mg/dL (realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição); 2) glicemia de jejum ≥ 126 (em caso de pequenas elevações da glicemia o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do testes em outro dia; 3) glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75g de glicose acima de 200mg/dL.

O grupo de indivíduos que apresentam valores de glicemia acima do normal, mas abaixo dos valores determinados para o diagnóstico de DM, são incluídos nas categorias de glicemia de jejum alterada (glicemia entre 100mg/dL e 126mg/dL) e tolerância à glicose diminuída (após o teste de sobrecarga de 75g de glicose, o valor de 2 horas encontra-se entre 140mg/dL e 199mg/dL) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

2.3.2 Hemoglobina Glicada

A hemoglobina glicada (termo bioquimicamente correto), também conhecida como hemoglobina glicosilada, glicoemoglobina ou HbA1c, refere-se a um conjunto de substâncias formadas em reações entre a hemoglobina normal do adulto (HbA) e alguns açúcares. A hemoglobina glicada é formada através de uma reação irreversível entre a glicose sangüínea e a hemoglobina, como resultado do processo de glicação, que liga a glicose sangüínea a muitas proteínas do corpo. Esse é o mesmo processo de glicação relacionado com o desenvolvimento das complicações crônicas. A fração HbA1c (aproximadamente 80% da hemoglobina A1 total) é a mais estudada e importante para a avaliação do controle do diabetes, sendo referendada pelos dois estudos mais importantes da atualidade: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) e UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PADRONIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

Os níveis de HbA1c refletem a glicemia média de um indivíduo durante os dois ou três meses anteriores à data de realização do teste, tendo assim grande utilidade na avaliação do nível de controle glicêmico e da eficácia do tratamento vigente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007). Dependendo do método laboratorial utilizado para análise, os valores de hemoglobina podem variar de 3% a 6% da HbA total em pessoas normais até 20% ou mais em diabéticos mal controlados. O exame de hemoglobina glicada foi definido como padrão ouro na monitorização do tratamento hipoglicemiante e pela relação direta comprovada entre a glicemia média do paciente e o surgimento de complicações crônicas da doença, mas não é um exame adequado para o diagnóstico do diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003).

O quadro 2 mostra a correlação entre os níveis de hemoglobina glicada e os níveis médios de glicemia vigentes nos dois ou três meses anteriores ao teste.

QUADRO 2. CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA GLICADA E OS NÍVEIS MÉDIOS DE GLICEMIA DOS ÚLTIMOS DOIS A TRÊS MESES ANTERIORES AO TESTE.

Nível de Hemoglobina Glicada (%)	Glicemia Média Correspondente (mg/dL)	Nível de Hemoglobina Glicada (%)	Glicemia Média Correspondente (mg/dL)
5	100	9	240
6	135	10	275
7	170	11	310
8	205	12	345

FONTE: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007.

A dosagem de HbA1c mostrou-se capaz de prognosticar o risco de desenvolvimento de muitas das complicações crônicas do diabetes, do mesmo modo que as determinações de colesterol podem predizer o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PADRONIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA, 2004)

A avaliação global e clinicamente fundamentada do controle glicêmico deve ser feita utilizando tanto os resultados da glicemia em jejum (que reflete o nível de glicose sanguínea no exato momento da realização do teste), quanto os resultados da hemoglobina glicada (que refletem os níveis glicêmicos dos últimos dois ou três meses), pois ambos são métodos importantes e complementares. Os testes de HbA1c devem ser realizados pelo menos duas vezes ao ano para todos os pacientes diabéticos e quatro vezes por ano (a cada três meses) para pacientes que se submeterem a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

Os níveis recomendados de HbA1c são inferiores a 7%, segundo a American Diabetes Association (ADA), pois valores superiores a este estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas, como retinopatia, nefropatia e neuropatia. O quadro 3 mostra as recomendações da American Diabetes Association publicadas em janeiro de 2008 e o nível de evidência destas observações.

QUADRO 3 - RECOMENDAÇÕES E NÍVEIS DE EVIDÊNCIA SOBRE O CONTROLE DA HEMOGLOBINA GLICADA EM PACIENTES DIABÉTICOS.

RECOMENDAÇÃO DA ADA (2008)	NÍVEL DE EVIDÊNCIA*	
	ADA**	SBD***
A diminuição dos níveis de HbA1c está associada à redução de complicações microvasculares e neuropáticas no diabetes.	A	1
A diminuição dos níveis de HbA1c está associada possivelmente a redução da doença macrovascular.	B	2
O objetivo de HbA1c para pacientes em geral é HbA1c < 7%.	B	2
O objetivo de HbA1c para pacientes individuais é uma HbA1c o mais próxima possível do normal (< 6%) sem hipoglicemia significativa.	D	4
Objetivos de tratamentos menos estritos podem ser apropriados para pacientes com história de hipoglicemia severa, pacientes com expectativas de vida limitadas, crianças muito jovens e idosos, além de indivíduos com co-morbidades.	D	4
O controle rígido da glicemia com insulina pode reduzir a morbidade em pacientes com doenças agudas graves no período perioperatório, após infarto do miocárdio e durante a gravidez.	B	2

FONTE: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2007); AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2008)

NOTA: * os critérios da ADA para níveis de evidência (A,B,C e D) correspondem, respectivamente, aos níveis de evidência da SBD (1,2,3 e 4). Nivel A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência. Nivel B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência. Nivel C: Relato de casos. Nivel D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

** ADA: American Diabetes Association

*** SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

Em 2007, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) adotou em suas novas diretrizes para o controle glicêmico do diabetes tipo 2 a meta de HbA1c < 6,5%, em concordância com as recomendações da União Européia (UEE), da Federação Internacional de Diabetes (IDF) e da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

O método laboratorial utilizado para a determinação da HbA1c, validado nos estudos DCCT e UKPDS, foi o de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Existem outros métodos utilizados que mensuram a hemoglobina A1 total e/ou outras frações que não a HbA1c. Alguns destes métodos são suficientemente específicos para poderem ser classificados como rastreáveis ou comparáveis ao método referendado CLAE. Para os métodos não rastreáveis ou comparáveis ao método referendado não se aplica a meta de HbA1c<7%, devendo ser substituída pela recomendação de um limite máximo de 1% acima do valor máximo normal para cada método (GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PADRONIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

2.4 TRATAMENTO

O tratamento do DM inclui as seguintes estratégias: educação; modificações do estilo de vida, que incluem suspensão do fumo, aumento da atividade física e reorganização dos hábitos alimentares; e, se necessário, uso de medicamentos (FAUCI *et al.*, 1998).

O tratamento concomitante de outros fatores como o risco cardiovascular é essencial para a redução da mortalidade. O paciente deve ser continuamente estimulado a adotar hábitos de vida saudáveis (manutenção de peso adequado, prática regular de exercício, suspensão do fumo e baixo consumo de bebidas alcoólicas). A mudança no estilo de vida é difícil de ser obtida, mas pode ocorrer se houver uma estimulação constante ao longo do acompanhamento, e não apenas na primeira consulta. Isto é particularmente importante, porque o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrou que após o aparecimento do DM há uma piora progressiva e inexorável do controle glicêmico, independente do emprego de agentes antidiabéticos. É possível que esta piora possa ser atenuada ou evitada com modificações no estilo de vida (perda de peso e incremento na atividade física) e/ou com o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes (UKPDS, 1999).

2.4.1 Tratamento Não Medicamentoso

A educação alimentar é fundamental no tratamento do DM, o objetivo geral da orientação nutricional é auxiliar o indivíduo a fazer mudanças em seus hábitos alimentares, favorecendo o melhor controle metabólico. Os objetivos específicos da terapia nutricional são: contribuir para a normalização da glicemia, diminuir os fatores de risco cardiovascular, fornecer calorias suficientes para a obtenção e/ou manutenção do peso corpóreo saudável, prevenir complicações agudas e crônicas do DM e promover a saúde através da nutrição adequada (OLIVEIRA; MILECH, 2004).

Considerando a freqüente associação do excesso de peso nos pacientes diabéticos, o tratamento agressivo da obesidade é parte essencial do manejo dos pacientes diabéticos. Pequenas reduções de peso (5% a 10%) se associam a melhora significativa nos níveis pressóricos e nos índices de controle metabólico e reduzem a mortalidade relacionada ao DM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003).

A associação de orientação nutricional e alterações no estilo de vida, incluindo atividades físicas, comprovadamente provocam uma melhora na sensibilidade à insulina, diminuem os níveis plasmáticos de glicose, reduzem a circunferência abdominal e a gordura visceral, melhorando o perfil metabólico com redução do LDL-C e triglicerídeos, aumentando o HDL-C (KLEIN *et al.*, 2004; SARTORELLI *et al.*, 2003).

2.4.2 Tratamento Medicamentoso com Antidiabéticos Orais

Os medicamentos antidiabéticos devem ser empregados quando não se tiver atingido os níveis glicêmicos desejáveis após o uso das medidas dietéticas e do exercício. A natureza progressiva do DM, caracterizada pela piora gradual da glicemia de jejum ao longo do tempo, faz com que haja necessidade de aumentar a dose dos medicamentos e acrescentar outros no curso da doença. A combinação de agentes com diferentes mecanismos de ação é comprovadamente útil. O arsenal utilizado com a finalidade de diminuir a hiperglicemia inclui diversos medicamentos com vários mecanismos de ação diferentes, entre eles: insulina, sulfoniluréias,

metiglinidas, biguanidas, inibidores da alfa-glucosidase, glitazonas e gliptinas (FELIG; FROHMAN, 2001; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

No quadro 4 podemos observar o mecanismo de ação dos medicamentos orais antidiabéticos, a redução média da glicemia de jejum e hemoglobina glicada, as contra-indicações, efeitos colaterais e outros efeitos benéficos

QUADRO 4 - MEDICAMENTOS ORAIS ANTIDIABÉTICOS E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO

Classe/Medicamentos	Mecanismo de Ação	Redução da Glicemia de Jejum (mg/dL)	Redução da Hemoglobina Glicada(%)*	Contra-Indicação	Efeitos Colaterais	Outros Efeitos Benéficos
Sulfoniluréias						
Clorpropamida, Glibenclamida Glipizida Glicazida Glimepirida	Aumento da secreção de Insulina	60-70	1,5 a 2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal	
Metiglinidas						
Repaglinida Nateglinida	Aumento da secreção de Insulina	20-30	0,7-1	Gravidez	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)
Biguanidas						
Metformina	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiência renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Desconforto abdominal, diarréia	Diminuição de eventos cardiovasculares, prevenção de DM2, melhora do perfil lipídico, diminuição do peso.
Inibidores da Alfaglicosidase						
Acarbose	Retardo da absorção de carboidratos	20-30	0,7-1	Gravidez	Meteorismo, flatulência e diarréia	Diminuição de eventos cardiovasculares, prevenção de DM2, melhora do perfil lipídico, redução do espessamento médio intimal carotídeo
Glitazonas						
Rosiglitazona Pioglitazona	Aumento da sensibilidade à insulina	35-65	1-2,2	Gravidez, Insuficiência cardíaca,hepática	Edema, anemia e ganho ponderal	Prevenção de DM2, redução do espessamento médio intimal carotídeo, melhora do perfil lipídico, redução da gordura hepática
Gliptinas						
Sitagliptina Vidagliptina	Aumento do nível de GLP-1 com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon	20	0,6-1,8	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Faringite, náusea e cefaléia	Aumento da massa de células beta em modelos animais. Segurança e tolerabilidade. Efeito neutro no peso corporal.

FONTE: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2007)

* Redução média da HbA1C

Sendo DM tipo 2 um distúrbio metabólico que apresenta hiperglicemia decorrente de dois mecanismos: resistência a insulina (dificuldade de ação periférica da insulina que inicialmente pode ser compensada com aumento da secreção da mesma) e secreção de insulina deficiente (reflete a falência endócrina progressiva de células beta-pancreáticas e geralmente ocorre mais tardiamente), os agentes orais antidiabéticos são substâncias que quando ingeridas tem a finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum < 100mg/dL e pós-prandial < 140mg/dL) por 4 mecanismos básicos de ação: corrigir a insuficiência insulínica (secretagogos de insulina); diminuir a produção hepática de glicose; aumentar a utilização periférica da glicose; diminuir a absorção da glicose (OLIVEIRA; MILECH, 2004).

2.4.2.1 Secretagogos de Insulina

São agentes que aumentam a secreção de insulina. Compreendem as sulfoniluréias (glibenclamida, clorpropamida, glicazida, glipizida e glimeprida) que desenvolvem ação hipoglicemiante mais prolongada durante todo o dia, promovendo queda de 1,5% a 2% na HbA1c; também estão incluídas nesta categoria as metiglinidas ou glinidas, que possuem menor tempo de ação, sendo utilizadas principalmente para diminuir a glicemia pós-prandial, com redução da HbA1c em 1% pela nateglinida e 1,5% a 2% com a repaglinida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007; OLIVEIRA; MILECH, 2004).

2.4.2.2 Drogas que Atuam na Resistência Insulínica

a) Biguanidas

Tem como principal representante a metformina, que atua diminuindo a produção hepática de glicose, acompanhada de ação sensibilizadora periférica mais discreta, reduz a HbA1c em 1,5% a 2% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007; OLIVEIRA; MILECH, 2004).

b) Glitazonas

Atuam predominantemente na insulinoresistência periférica. O principal mecanismo de ação é a ligação com receptores celulares conhecidos como PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) gama, que são membros da superfamília de receptores nucleares que regulam a expressão gênica quando estimulados. A ativação estimula a produção de transportadores de glicose em células musculares e adipócitos, e aumenta a síntese de glicogênio, bem como a captação e oxidação de glicose melhorando a sensibilidade à insulina. Os principais representantes desta classe são: rosiglitazona, pioglitazona. A redução média da HbA1c é de 1% a 2,2%. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007; OLIVEIRA; MILECH, 2004).

2.4.2.3 Drogas que Diminuem a Absorção de Glicose

Possui como representante a acarbose, que inibe a alfa-glicosidase, retardando e prolongando a absorção de sacarídeos após as refeições, diminuindo o pico hiperglicêmico pós-prandial. A redução média da HbA1c é de 0,7% a 1%.(SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007; OLIVEIRA; MILECH, 2004).

2.4.2.4 Drogas que Aumentam a Secreção de Insulina Glicose-Dependente e que Diminuem a Secreção de Glucagon

Constituem uma nova classe de antidiabéticos orais, cujo mecanismo de ação é a estabilização do GLP-1 (Glucagon like peptide-1) endógeno pela inibição da enzima que a degrada, a DPP-IV (GREEN; FLATT; BAILEY, 2006). Nos anos 70 vários hormônios intestinais foram identificados e um deles, o GLP-1, foi reconhecido como importante contribuinte para a manutenção da glicemia. Assim, passou-se a entender o processo glicorregulatório como resultado da interação com outros hormônios e particularmente a relação dos hormônios pancreáticos (insulina e glucagon) com hormônios intestinais e o diabetes passou a ser visto com uma doença multi-hormonal. Os níveis de GLP-1 são baixos no estado de jejum e aumentam pela ingestão de uma refeição mista ou refeições ricas em gorduras e carboidratos. Sua secreção ocorre nas células L do íleo e cólon e age também

diminuindo os níveis de glucagon e diminuindo o esvaziamento gástrico. A diminuição do glucagon ocorre apenas no estado pós-prandial e não afeta a ação do glucagon na manutenção da glicemia no estado de jejum. Sua ação diminuindo o esvaziamento gástrico contribui para a diminuição da elevação da glicemia no estado pós-prandial. Pacientes com DM2 apresentam diminuição dos níveis de GLP-1 no estado pós-prandial, contribuindo para a redução do estímulo fisiológico da secreção de insulina e não permitindo a supressão do glucagon. Porém o GLP-1 tem uma vida média extremamente curta por ser inativado pela enzima DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase – IV) e com uso de inibidores dessa enzima, os níveis de GLP-1 ativo aumentam em duas a três vezes. A utilização das gliptinas em monoterapia pode reduzir a HbA1c em 0,6 a 1,8% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007; TAMBASCIA *et al.*, 2007)

2.4.3 Insulina no Tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2

A insulina é a mais efetiva medicação hipoglicemiante conhecida e pode reduzir a HbA1c aos níveis de controle desejáveis a partir de quaisquer níveis de HbA1c iniciais. Não existem doses máximas acima das quais seu efeito terapêutico não ocorra, nem contra indicações ao seu uso (NATHAN *et al.*, 2006).

O uso de insulina no paciente diabético tipo 2 é menos freqüente do que deveria ser, além do seu início ser tardio. Isto é devido ao receio infundado, tanto por parte do médico quanto do paciente e seus familiares, quanto a alguns dos efeitos colaterais da insulina, incluindo em especial a hipoglicemia e o ganho de peso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), através das suas diretrizes publicadas em 2007, oficializou seu posicionamento para a insulinoterapia no tratamento crônico do DM2, baseado nas recomendações do algoritmo de consenso da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for Study of Diabetes (EASD) publicado em agosto de 2006, além das diretrizes para o controle do diabetes da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), publicadas em junho de 2007.

A insulinoterapia no DM2 pode ser iniciada em etapas precoces do tratamento, quando somente modificações no estilo de vida (dieta e exercícios)

associadas à metformina forem insuficientes para obter o controle glicêmico adequado após três meses de início da terapia. Nessa situação pode ser considerado associar insulina basal (NPH) ao esquema terapêutico, especialmente quando existem restrições ao uso de outras drogas orais. Em pacientes onde o tratamento combinado com drogas orais e insulina basal não atinge o controle esperado, deve-se partir para a insulinização plena, na qual vários esquemas de utilização de insulinas podem ser utilizados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

As insulinas podem ser classificadas quanto à origem em:

- Bovina: difere da insulina humana em três aminoácidos, sendo a mais antigênica das insulinas;
- Porcina ou suína: difere da insulina humana em apenas um aminoácido, sendo muito pouco antigênica;
- Humana;
- Análogos de insulina: moléculas de insulina modificadas em laboratório

2.4.3.1 Tipos Específicos de Insulina

- Regular ou Simples: também pode ser chamada de solúvel ou natural, visualmente é incolor. Possui ação rápida com início de ação entre 30 a 60 minutos, pico de ação em 2 a 4 horas e duração de 4 a 6 horas. É utilizada habitualmente associada à insulina NPH.
- NPH (Neutral Protamine Hagedorn): tem aparência leitosa devido à mistura equimolar de protamina e insulina. É a insulina mais usada no mundo. É classificada como intermediária, com início de ação entre 1 a 2 horas, pico de ação em 4 a 10 horas e duração de 14 e 20 horas.

- Lenta: considerada como sendo de ação intermediária, é menos solúvel devido à associação de zinco à insulina, possui farmacocinética semelhante à NPH.

- Ultralenta: é a forma mais insolúvel da insulina lenta, possuindo tempo de ação prolongado. Apresenta início de ação entre 4 e 6 horas, pico de ação em 14 a 28 horas e duração de 24 e 36 horas.

- Misturas: são associações de insulina NPH e regular em um mesmo frasco, disponíveis em várias apresentações como, por exemplo, 70/30 (70% NPH e 30% regular).

2.4.4 Análogos de Insulina

São substâncias modificadas em laboratório que possuem o potencial de diminuir a glicemia, semelhante à insulina. As modificações alteram a farmacocinética do fármaco (OLIVEIRA; MILECH, 2004).

- Aspart: análogo da insulina de ação ultra-rápida. Possui uma substituição na cadeia β da prolina (posição 28) pelo ácido aspártico. Apresenta início de ação em torno de 15 minutos, pico de ação entre 45 a 60 minutos e duração de ação de 3 horas.

- Lispro: análogo da insulina de ação ultra-rápida. Possui uma inversão na cadeia β , da prolina (posição 28) com a lisina (posição 29). Apresenta início de ação em torno de 15 minutos, pico de ação entre 1 e 2 horas e duração de ação de 4 horas.

- NPL (Neutral Protamine Lispro): é o equivalente da insulina NPH, a diferença está na utilização do análogo Lispro no lugar da insulina tradicional. Possui farmacodinâmica e farmacocinética semelhantes às da insulina NPH humana.

- Protamina Aspart: é o equivalente da insulina NPH, a diferença está na utilização do análogo Aspart no lugar da insulina tradicional. Possui farmacodinâmica e farmacocinética semelhantes às da insulina NPH humana e NPL.

- Glargina: é um análogo da insulina que difere da insulina humana devido à substituição da glicina pela asparagina na posição 21 da cadeia α e pela adição de duas moléculas de arginina nas posições 31 e 32 da cadeia β . Não apresenta pico de ação, mantendo constantes os níveis séricos de insulina. Tem início de ação cerca de 4 horas após a sua primeira tomada. Apresenta perfil de insulina de depósito melhor do que as insulinas NPH, Lenta ou Ultralenta.

2.4.5 Importância do Tratamento

A escolha do medicamento antidiabético deve levar em conta os valores de glicemia de jejum, pós-prandial e HbA1c; o peso e a idade do paciente; a presença de complicações, outros transtornos metabólicos e doenças associadas; as possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e as contra-indicações (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007). A razão para o tratamento dinâmico da doença e tentativa da manutenção adequada dos níveis de glicose sanguínea provém do impacto clínico causado pelas complicações agudas e crônicas que a hiperglicemia pode causar juntamente com seus sinais e sintomas. Embora os sintomas agudos possam ser minimizados por um simples equilíbrio dos níveis de glicose, é necessário um rigoroso controle da glicemia sanguínea para reduzir os danos crônicos, que podem incluir: complicações vasculares, renais, cardíacas, neurológicas, oftalmológicas e infecciosas, podendo levar o indivíduo a óbito (SPILKER, 1996).

Associado às complicações clínicas é sentido um forte impacto econômico. A American Diabetes Association publicou uma estimativa das consequências econômicas do diabetes nos Estados Unidos da América do Norte (EUA) para o ano de 1997: cerca de 44,1 bilhões de dólares são atribuídos aos gastos diretos com os pacientes, enquanto os indiretos chegam a 54,1 bilhões de dólares, totalizando 98,2 bilhões de dólares, dos quais cerca de 50% poderiam ser economizados se as medidas de controle metabólico disponíveis fossem utilizadas adequadamente. Devido ao fato do diabetes estar associado a maiores taxas de hospitalização, maiores necessidades de cuidados médicos, maior incidência de doenças cardiovasculares e cérebro-vasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações não-traumáticas de membros inferiores, pode-se prever o ônus que isso representa

para os sistemas de saúde dos países latino-americanos (OLIVEIRA; MILECH, 2004).

Segundo dados do Consenso Brasileiro de Diabetes (2002), o diabetes mellitus como diagnóstico primário é a sexta causa de internação hospitalar. Pacientes diabéticos representam 30% dos pacientes internados em unidades coronarianas intensivas com dor precordial. O diabetes é a primeira causa de amputações de membros inferiores e de cegueira adquirida. Ainda, cerca de 26% dos pacientes que ingressam em programas de diálise são diabéticos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003).

2.5 EPIDEMIOLOGIA

O diabetes mellitus (DM) é uma doença conhecida desde a antiguidade, caracterizada por altos níveis de glicose no sangue. No século II, Arataeus da Capadócia, na sua clássica descrição, afirmou que “a carne do corpo e dos membros se derretia e se convertia em urina” denominando a doença como diabetes (correr através de sifão). Apesar de várias descrições na China, Japão e Índia da ocorrência de poliúria em certas pessoas, com urina doce e espessa, foi Willis, em 1675, que denominou a doença como diabetes mellitus (mellitus = doce como o mel) (OLIVEIRA; MILECH, 2004).

Atualmente o diabetes mellitus é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo ocidental. A Organização Mundial da Saúde (OMS) calcula que existam mais de 180 milhões de pessoas com diabetes no mundo, sendo provável que esta cifra aumente mais que o dobro até 2030. Calcula-se que em 2005 ocorreram 1,1 milhões de mortes devido à diabetes. Aproximadamente 80% das mortes por diabetes são registradas em países de renda baixa ou média, sendo que metade das mortes ocorre em pacientes com menos de 70 anos, sendo 55% mulheres. A OMS calcula que as mortes por diabetes aumentarão em mais de 50% nos próximos 10 anos se não forem tomadas medidas urgentes, e prevê que entre 2006 e 2015 as mortes por diabetes aumentem cerca de 80% nos países de renda média-alta (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

O aumento no número de diabéticos é devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, à maior urbanização, à crescente prevalência de

obesidade e sedentarismo, bem como à maior sobrevida do paciente com diabetes mellitus. A quantificação da prevalência e número de diabéticos, no presente e futuro, é importante para permitir um planejamento de ações e alocação de recursos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

Um estudo multicêntrico sobre prevalência do diabetes mellitus no Brasil, realizado no final da década de 1980, mostrou que 7,5% dos indivíduos com 30 a 69 anos de idade tinham diabetes confirmado e que essa taxa aumentava com a idade, atingindo 17,4% das pessoas no grupo de 60 a 69 anos, sendo que no Rio de Janeiro nesse mesmo grupo etário, entre as mulheres, a prevalência foi de 22,4% (MALERBI; FRANCO, 1992). Estudos mais recentes apontam para taxas mais elevadas. Em um estudo realizado em Ribeirão Preto (SP) foi demonstrada uma prevalência de 12,1% na faixa etária entre 30 a 69 anos (TORQUATO, 2003).

A prevalência do DM é influenciada por vários fatores, entre eles estão a idade, etnia, estilo de vida e a suscetibilidade genética (MALERBI; FRANCO, 1992; GIMENO *et al.*, 2000).

O número de óbitos no mundo devido ao diabetes está em torno de 800 mil mortes/ano, entretanto sabe-se que este número é subestimado, pois freqüentemente o DM não é mencionado na declaração de óbito e sim as suas complicações (cardiovasculares e cerebrovasculares) como as causas da morte, e conseqüentemente são elas que figuram nas estatísticas de mortalidade. O número real, estimado, de óbitos relacionados ao DM é algo em torno de 4 milhões de mortes anuais, correspondente a 9% do total mundial de mortes, sendo grande parte prematuras, ou seja, ocorrendo enquanto o indivíduo está contribuindo economicamente para a sociedade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007). No Brasil, os dados sobre mortalidade relacionado ao DM (por 100 mil habitantes) apontam para cerca de 0,58 (faixa etária de 0-29 anos) até 181,1 (60 anos ou mais). Um estudo brasileiro sobre mortalidade relacionada ao DM, quando analisando as causas múltiplas de morte, ou seja, quando existe menção ao DM na declaração de óbito, mostrou que as taxas de mortalidade devido a esta patologia aumentam em até 6,4 vezes (FRANCO, 2004).

O DM é uma doença extremamente onerosa para o portador, familiares e para a sociedade em todos os sentidos, devido a natureza crônica da enfermidade, suas complicações e os meios necessários para controlá-las, além dos custos

intangíveis (dor, ansiedade, inconveniência e perda da qualidade de vida). Os custos diretos com DM variam entre 2,5% e 15% do orçamento anual da saúde dependendo da prevalência e do grau de sofisticação do tratamento disponível. No Brasil, os custos diretos com DM estão estimados em 3,9 bilhões de dólares americanos ao ano (BARCELÓ *et al.*, 2003). O custo social da doença é extremamente difícil de ser calculado, pois inúmeros indivíduos diabéticos são incapazes de continuar a trabalhar devido às complicações da doença. Entretanto, em algumas estimativas, estes custos são equivalentes ou mesmo superiores aos gastos diretos com a saúde (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

2.6 ADESÃO AO TRATAMENTO

A adesão ao tratamento pode ser definida como o “grau em que o comportamento de uma pessoa coincide com as recomendações do profissional da saúde, em relação à tomada de medicamentos, seguimento de uma dieta ou mudanças no estilo de vida” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

Este é um tema de relevância que tem levantado discussões pelos profissionais da saúde principalmente pelo seu papel no processo de uso do medicamento, pois dela depende o sucesso da terapia proposta, proporcionando para os pacientes o controle da doença, ou até mesmo a prevenção de uma patologia (LEITE; VASCONCELLOS, 2003). Entretanto, tem sido dada grande ênfase a distinção de dois termos “adherence” e “compliance” em que podemos entender em que “adherence” subentende uma participação ativa do paciente, ou seja, ele compreende, concorda e coopera com a terapia em uso, enquanto “compliance” significa o paciente seguir, obedecer passivamente a terapia indicada pelo profissional de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

Diversos autores em seus estudos sobre adesão ao tratamento buscam os fatores relacionados com a não adesão. Dentre os principais fatores independentes do grupo populacional ou enfermidade estudada estão: alto custo das medicações, complexidade da farmacoterapia, percepção dos efeitos adversos, diversos provedores de atenção à saúde prescrevendo medicações, suporte familiar limitado, compreensão do tratamento e da doença, percepção dos benefícios do tratamento e

bem-estar emocional (SCHLENK; DUNBAR-JACOB; ENGBERG, 2004; RUBIN, 2005).

Os pacientes diabéticos tipo 2, em sua grande maioria, requerem a utilização de medicamentos diferentes devido a presença de co-morbidades como hipertensão, obesidade e depressão, em associação com o diabetes. Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos revelou que 50% dos adultos tratados com medicação antidiabética utilizavam sete ou mais medicamentos, incluindo dois agentes antidiabéticos. A razão para utilização de um número grande de medicamentos por estes pacientes deve-se ao fato de evidências mostrarem que um controle adequado dos níveis sanguíneos de glicose, colesterol e pressão arterial, contribui sobremaneira para estes pacientes apresentarem-se saudáveis (PIETTE; HEISLER; WAGNER, 2005).

A pobre adesão ao tratamento antidiabético resulta em um sofrimento desnecessário para os pacientes e custos extras para o sistema de saúde. O estudo Cost of Diabetes in Europe – type 2 (CODE-2) demonstrou que somente 28% dos pacientes em tratamento antidiabético possuíam a glicemia controlada. O controle do diabetes não requer apenas o ajuste da farmacoterapia, mas também outros aspectos como auto-monitorização dos níveis de glicose, dietas, exames regulares dos pés e visão, prática de exercícios, entre outros (MASSI-BENEDETTI, 2002).

Segundo Rubin (2005), a adesão dos pacientes ao tratamento com antidiabéticos orais encontra-se entre 65% a 85%, embora certas populações e regimes específicos de tratamento (por exemplo, tratamentos que necessitam de muitas doses diárias) apresentem taxas mais baixas 36-54%; pacientes que utilizam insulina apresentam uma adesão de 60% a 80%; e pacientes que utilizam medicamentos anti-hipertensivos ou hipocolesterolêmicos apresentam uma adesão de 75% a 90%.

Segundo Glasgow e Anderson (1999), a responsabilidade dos pacientes diabéticos com o seu tratamento reside em três pontos: primeiro, as escolhas mais importantes para saúde e bem-estar são tomadas pelo próprio paciente e não pelo profissional de saúde, pois é o paciente que escolhe o que comer, se fará ou não atividade física, reduzirá o estresse, realizará monitorização dos níveis de glicose, escolhas estas que são determinantes para o controle do diabetes; segundo, os pacientes é que estão no controle, quando o paciente sai da

consulta ele pode escolher seguir ou não as orientações do profissional de saúde; e terceiro, as consequências das escolhas dos pacientes recaem sobre eles mesmos.

Quando assumimos que o diabetes é uma doença que necessita de autocuidado por parte do paciente e dividimos esta responsabilidade, inicia-se um relacionamento de colaboração entre o profissional de saúde e o paciente, que pode resultar em um maior sucesso terapêutico, entretanto, é função do profissional da saúde instruir, dar suporte técnico, emocional, informar as responsabilidades, para que o paciente possa refletir e escolher o caminho a ser tomado.

Melhorar a adesão pode ser a solução para atingir o máximo benefício que estes pacientes podem ter do seu tratamento, e isto requer a ação do profissional de saúde, mas também necessita da participação ativa do paciente em sua terapia.

2.6.1 Determinação da Adesão

A adesão ao tratamento tem sido monitorada desde os tempos de Hipócrates, quando os efeitos de várias poções eram registrados com anotações e se o paciente tinha ou não tomado a poção prescrita (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

A adesão ao tratamento é de extrema importância para qualquer tratamento médico, e principalmente para o paciente diabético, pois a manutenção adequada dos seus níveis glicêmicos depende da regulação do metabolismo, que no seu caso é dependente de fármacos, dietas específicas e alteração do estilo de vida.

Não se dispõe de nenhum método que permita avaliar todos os aspectos relacionados à adesão. Os métodos utilizados para o estudo da adesão são divididos em diretos e indiretos. Cada método tem suas vantagens e desvantagens, e nenhum deles é considerado padrão ouro (MACFADYEN; STRUTHERS, 1997; OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Os métodos diretos de avaliação da adesão incluem mensuração da concentração plasmática do fármaco ou seu metabólito no sangue ou na urina, detecção ou mensuração no sangue de marcadores biológicos adicionados ao fármaco. Entretanto estes métodos são bastante caros, incômodos e suscetíveis a distorções pelo paciente. Mesmo assim, em alguns casos essas medidas são as melhores indicadoras da adesão como no caso de drogas antiepiléticas (fenitoína e

ácido valpróico), no qual doses subterapêuticas indicam uma adesão pobre (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Os métodos indiretos da avaliação da adesão utilizam estratégias como perguntas sobre quão fácil é para o paciente tomar a medicação prescrita, contagem de comprimidos, averiguação da taxa de dispensação da prescrição na farmácia, questionários aplicados ao paciente, uso de monitoramento eletrônico da medicação como através do *medication event management systems (MEMS)*, medida de parâmetros fisiológicos, realização de um diário da medicação pelo paciente. Esses métodos são em geral fáceis de usar, sendo que geram como problema uma superestimação da adesão ao tratamento (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Dentre os métodos indiretos mais usados estão os questionários para medir a adesão e a contagem de comprimidos (ex.: contagem do número de comprimidos que restam na caixa de medicamentos do paciente), este último é muito atrativo para pesquisadores devido a sua simplicidade, entretanto, está sujeito a problemas como mudança de medicamentos entre as caixas e a possibilidade do paciente descartar comprimidos ou cápsulas antes da visita, tudo para parecer que segue o tratamento. Por estas razões a contagem de pílulas, isoladamente, não deve ser assumida como um bom método para a mensuração da aderência (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

A utilização de questionários ou entrevistas estruturadas é criticada devido à possibilidade de gerar constrangimentos aos pacientes pesquisados, induzindo a necessidade de responder o que seria correto, entretanto é um dos métodos mais utilizados devido à simplicidade, rapidez e baixo custo (LEITE; VASCONCELLOS, 2003).

Entre os instrumentos utilizados para a avaliação da adesão ao tratamento estão os testes indiretos de Morisky-Green-Levine e de Haynes-Sackett. O teste de Morisky-Green-Levine é composto por quatro perguntas básicas sobre horário, esquecimento, percepção de efeitos colaterais e ausência de sintomas, avaliando as atitudes do paciente em relação ao tratamento, classificando-se como aderente os pacientes que respondem corretamente às quatro perguntas que compõem o instrumento, possuindo uma tendência de supervalorizar a não adesão (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986). Haynes-Sackett desenvolveram um instrumento em que o paciente comunica a auto-adesão ao tratamento, por meio de uma pergunta

amigável, onde é citada a dificuldade encontrada por outros pacientes, procurando impor o menor nível de pressão possível sobre o paciente entrevistado, onde se estima, referente ao último mês, qual a taxa de adesão do paciente ao seu tratamento (expresso em % de comprimidos tomados) (SACKETT *et al.*, 1975). É considerado aderente aquele que utiliza entre 80% e 110% da medicação prescrita.

2.7 COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA

O tratamento farmacológico representa o principal recurso terapêutico de cura e controle de doenças. O desenvolvimento constante de novos fármacos, o uso de medicamentos segundo as recomendações de diretrizes clínicas, e a demanda por consumo da própria população, somados às mudanças de perfil epidemiológico e o aumento do predomínio das doenças crônicas, aumentam a necessidade de tratamentos múltiplos, tendo como resultado um paciente polimedicado e com terapias de maior complexidade (MUIR, 2001).

Estudos demonstram que fatores relacionados à complexidade da farmacoterapia como o número de medicações ou a frequência de dosagem tem sido associados à menor adesão ao tratamento e a um pior controle metabólico (RYAN, 1999; GUILLAUSSÉAU, 2005)

Existem diversas definições de complexidade da farmacoterapia na literatura, algumas mais simples, envolvendo o número de doses por dia, outras mais abrangentes, incluindo o número de diferentes medicações, de doses por dia, o de unidades por dose, e a relação com alimentação. De modo geral a complexidade da farmacoterapia consiste de uma associação de múltiplos fatores como: o número de medicações no esquema terapêutico; forma farmacêutica; vias de administração; o número de doses por dia; o número de unidades por dose; além de instruções adicionais como relação dos medicamentos com alimentação ou se o medicamento deve ser dissolvido ou não (MELCHIORI; CORRER; FERNÁNDEZ-LLIMOS, 2007).

O estudo da complexidade da farmacoterapia tem sido realizado em uma grande variedade de enfermidades como esquizofrenia, epilepsia, hipertensão, síndrome da imunodeficiência adquirida e grupos específicos da população, como idosos e polimedicados. Aspectos importantes como o número de medicamentos diferentes em uso, as formas farmacêuticas, a posologia, via de administração e

instruções adicionais de utilização do medicamento, são condições especiais relacionadas à complexidade da farmacoterapia.

George *et al.* (2004) desenvolveram um índice chamado Medication Regimen Complexity Index (MRCI), com a finalidade de uniformizar a forma de medir a complexidade da farmacoterapia. O MRCI é um instrumento utilizado para medir a complexidade da farmacoterapia de um paciente, e é dividido em três seções: A, B e C. A seção A corresponde às informações sobre dosagens; a seção B às informações sobre frequência de doses; e a seção C corresponde às informações adicionais, como horários específicos e uso com alimentos, entre outras. Cada seção é pontuada a partir da análise da farmacoterapia do paciente e o índice de complexidade é obtido pela soma dos pontos das três seções.

O MRCI é o único instrumento validado encontrado hoje na literatura para medir a complexidade da farmacoterapia, originalmente na língua inglesa, com a tradução e validação para o português do Brasil, apresentando bom desempenho de validade e confiabilidade, podendo ser utilizado como ferramenta útil na prática clínica e em pesquisas envolvendo análise da complexidade da terapia (MELCHIORS; CORRER; FERNÁNDEZ-LLIMOS, 2007).

2.8 COMPLICAÇÕES DO DIABETES

O DM2 pode ser acompanhado por numerosas complicações a longo prazo, que resultam em maior morbidade e mortalidade (NATHAN, 1993). Pesquisadores têm demonstrado que estas complicações reduzem a qualidade de vida e aumentam a utilização do sistema de saúde (FINCKE *et al.*, 2005).

As principais complicações relacionadas ao DM2 podem ser classificadas como microvasculares ou microangiopatias (retinopatia, neuropatia, nefropatia) e macrovasculares ou macroangiopatias (doença arterial coronariana, doença vascular periférica e doença cerebrovascular). Ainda relacionado, como consequência da neuropatia e doença vascular periférica, temos um problema altamente relevante como o “pé-diabético” (NATHAN, 1993).

2.8.1 Doença Macrovascular em Pacientes Diabéticos

A doença macrovascular que incide no paciente diabético refere-se à doença arterial coronariana, doença vascular periférica e doença cerebrovascular, sendo a doença cardiovascular a causa mais freqüente de morbidade e mortalidade nos pacientes diabéticos. A macroangiopatia diabética ou doença macrovascular do diabetes nada mais é do que a própria doença aterosclerótica que incide na população não diabética, contudo, a aterosclerose é mais precoce, mais freqüente e mais grave, no paciente diabético. (SCHAAN; REIS, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

Um estudo prospectivo realizado da década de 90 na Alemanha com pacientes diabéticos tipo 2, demonstrou que estes pacientes apresentam um maior risco cardiovascular, sendo que 50% destes pacientes morrem devido a complicações macrovasculares (STANDL *et al.*, 1996). Este estudo também demonstrou que a expectativa de vida dos pacientes diabéticos tipo 2 sofria um decréscimo de 30%, sendo que a prevalência de morte por doença cardiovascular aumentava de duas a três vezes em homens e cerca de cinco vezes em mulheres, ou seja, o risco de morte nestes pacientes devido a doença arterial coronariana é mais elevado do que na população não diabética, necessitando de um tratamento mais agressivo.

O diabetes tipo 2 apresenta-se muitas vezes associado à distúrbios metabólicos, além da hiperglicemia, como dislipidemia, hiperuricemia, hipercoagulabilidade, hiper-homocisteinemia, obesidade centrípeta, hipertensão arterial, entre outros, que levam a disfunção endotelial e progressão da aterosclerose, sendo que a doença aterosclerótica do paciente diabético apresenta-se de maneira mais difusa e agressiva levando a pior prognóstico dos eventos isquêmicos, sendo o infarto agudo do miocárdio freqüentemente mais extenso, proporcionando menor taxa de sobrevivência a médio prazo aos pacientes diabéticos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

Devido ao fato do paciente diabético possuir maior risco em desenvolver doença cardiovascular é indicado a prevenção, tanto primária quanto secundária, da doença macrovascular do diabetes. A prevenção primária consiste na prevenção do diabetes associada aos outros fatores de risco da doença cardiovascular como

hipertensão, dislipidemia, obesidade e sedentarismo. Os pacientes devem ser orientados e disciplinados no sentido da mudança do estilo de vida. A prevenção secundária implica em controlar adequadamente os níveis de glicose sanguínea, além de perda de peso através de dieta adequada e atividade física (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

2.8.2 Doença Microvascular em Pacientes Diabéticos

A doença microvascular ou microangiopatia diabética é uma enfermidade característica dos pequenos vasos e que se manifesta clinicamente como nefropatia, retinopatia e neuropatia, sendo responsável por importante taxa de morbidade e mortalidade relacionada à doença (AGUIAR; VILLELA; BOUSKELA, 2007).

Pacientes diabéticos possuem a liberação de substâncias constritoras, (endotelinas e o tromboxano A₂), ou relaxadoras (óxido nítrico, as prostaciclina e as citocinas) alteradas quando em resposta a estímulos fisiológicos, caracterizando uma disfunção endotelial. Lesões endoteliais promovidas pelo DM, hipercolesterolemia e outros fatores de risco para aterosclerose causam uma redução na síntese e secreção desses fatores protetores e estas alterações promovem um estado pró-constritor, pró-inflamatório e pró-agregante ao vaso sanguíneo. Devido à ativação do endotélio para um estado pró-aterogênico, é possível observar, antes das alterações estruturais na microcirculação, alterações na reatividade microvascular. A hiperglicemia também está associada ao aumento de secreção de endotelina, um potente vasoconstritor. Esses achados são consistentes com a diminuição na capacidade vasodilatadora do vaso sanguíneo, que pode ser evidenciada pela diminuição da reatividade microvascular. A agregabilidade plaquetária é aumentada em pacientes diabéticos o que também contribui para o aumento do risco aterotrombótico (FITZGERALD, 1988; PARK *et al.*, 2000; AGUIAR; VILLELA; BOUSKELA, 2007).

A neuropatia diabética é o distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes diabéticos, sendo uma das principais complicações que aparece com o tempo de evolução crônica do diabetes mellitus. A prevalência da neuropatia diabética ainda é incerta, sendo diretamente influenciada pelo critério diagnóstico, variando de 13 a 47% em estudos populacionais e de 19 a

50% em pacientes hospitalizados. A principal alteração eletrofisiológica na neuropatia diabética parece ser uma diminuição na amplitude das respostas sensitivas e motoras dos nervos periféricos. Entretanto parece existir também uma ação desmielinizante pela hiperglicemia, o que leva à diminuição na velocidade de condução nervosa (SHAW; ZIMMET, 1999).

A nefropatia diabética é uma complicação do diabetes mellitus que acomete cerca de 40% dos pacientes com DM tipo 2, estando associada a um aumento da mortalidade cardiovascular. É a principal causa de insuficiência renal terminal nos Estados Unidos da América (GROSS *et al*, 2005).

A nefropatia diabética pode ser dividida em três fases: nefropatia incipiente; nefropatia clínica e insuficiência renal terminal. A nefropatia incipiente, ou fase de microalbuminúria, é caracterizada por um aumento da excreção urinária de albumina (EUA), com valores entre 20 e 199 µg/min. Na fase de nefropatia clínica, ou fase de proteinúria, os pacientes apresentam EUA $\geq 200\mu\text{g}/\text{min}$ ou proteinúria $\geq 500\text{mg}/24\text{h}$, sendo necessária intervenção específica, para evitar progressão da doença e a perda da função renal. Um número significativo destes pacientes evolui para a fase de insuficiência renal terminal, com necessidade de tratamento dialítico após 7-10 anos. Entre os fatores de risco clássicos na nefropatia diabética estão a hiperglicemia, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), os fatores genéticos, a dislipidemia, o tabagismo e o conteúdo protéicos da dieta (LEITÃO *et al*, 2006).

O tratamento intensivo da hiperglicemia e da HAS diminui a incidência de nefropatia diabética e estas estratégias associadas ao uso de agentes que bloqueiam o sistema renina-angiotensina diminuem a EUA e a velocidade de queda da filtração glomerular em pacientes com nefropatia diabética (LEITÃO *et al*, 2006; GROSS *et al*, 2005).

A retinopatia diabética, uma manifestação retiniana de uma microangiopatia sistêmica generalizada que pode ser observada na forma de edema de retina, exsudatos e hemorragias, é a principal causa de cegueira em adultos com idade entre 20 e 74 anos de idade. Durante as duas primeiras décadas da doença aproximadamente 60% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 apresentam retinopatia (FONG *et al.*, 2004)

Os estágios da retinopatia diabética são: estágio inicial, conhecido como retinopatia de fundo, caracterizado por edema retiniano, microaneurismas capilares,

hemorragias e exsudatos; fase pré-proliferativa, caracterizada por exsudatos algodinosos ou áreas de infarto retiniano com isquemia progressiva; e fase proliferativa, caracterizada por neovascularização da retina, disco óptico e íris, essa neovascularização desencadeia complicações como hemorragia vítrea e descolamento tracional da retina que levam à cegueira (CORRÊA; EAGLE, 2005).

A duração do diabetes é provavelmente o preditor mais forte do desenvolvimento e progressão da retinopatia, o Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) apontou que a prevalência de algum grau de retinopatia entre pacientes com três anos de diagnóstico de diabetes era de 8%, aumentando para 25% com 5 anos de diagnóstico, 60% após 10 anos de diagnóstico e 80% após 15 anos de diagnóstico do diabetes (KLEIN; KLEIN, 2008).

O UKPDS demonstrou que um melhor controle glicêmico reduz o risco do desenvolvimento de retinopatia, nefropatia e neuropatia. As complicações microvasculares diminuíram 25% em pacientes que receberam terapia antidiabética intensiva quando comparados com pacientes que receberam terapia antidiabética convencional. O UKPDS demonstrou uma forte relação entre o risco de complicações microvasculares e glicemia, como por exemplo, a diminuição de um ponto percentual da HbA1c (8% para 7%) implica em uma redução em 35% no risco de complicações microvasculares (UKPDS, 1995).

2.8.3 Pé diabético

O chamado “pé diabético” representa uma das mais mutilantes complicações crônicas do diabetes mellitus, sendo caracterizado por infecção, ulceração e ou destruição dos tecidos profundos associadas a anormalidades neurológicas e vários graus de doença vascular periférica (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001).

A prevalência de úlceras nos pés de pacientes diabéticos, nos países desenvolvidos, foi estimada em 4 a 10% dos indivíduos diabéticos. A úlcera precede 85% das amputações de membros inferiores (AMI) entre diabéticos, sendo registrada a presença de gangrena em 50% a 70% dos casos e a presença de infecção em 20% a 50%. Cerca de 80% a 90% das úlceras são precipitadas por trauma extrínseco (em geral, sapatos inadequados). Entre 70% e 100% das lesões

apresentam sinais evidentes de neuropatia, e apenas 10% das úlceras são puramente vasculares. Uma grande parte das infecções nos pés de pacientes portadores de diabetes é oriunda de traumas perfurantes e/ou cortantes ou de lesões interdigitais ou periungueais (LOPES, 2003).

Diversos fatores têm sido relacionados com o desenvolvimento de úlceras nos pés, sendo considerado como mais importante a presença de neuropatia sensitivo-motora periférica. A neuropatia sensitiva está associada à perda de sensibilidade dolorosa, percepção da pressão, temperatura e da propiocepção, diminuindo a percepção de ferimentos ou traumas, o que pode resultar em ulceração. A neuropatia motora acarreta atrofia e enfraquecimento dos músculos intrínsecos dos pés, resultando em deformidades, flexão dos dedos e em um padrão anormal da marcha, o que leva a áreas de maior pressão, como as cabeças dos metatarsos e dos dedos. A neuropatia autonômica leva a redução ou total ausência da secreção sudorípara, levando ao ressecamento da pele, com rachaduras e fissuras (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001).

A doença vascular periférica (DVP) também apresenta relação com o desenvolvimento do pé diabético. Estudos observaram que a idade e a duração do diabetes mellitus, assim como na neuropatia, também estavam correlacionadas com a sua prevalência. A macroangiopatia, resultante de um processo aterosclerótico que, no diabético, é mais freqüente, prematuro, progressivo e mais distal, portanto, mais grave, afetam o fluxo sanguíneo e edemas relativamente leves, causados, por exemplo, por traumas, trombose séptica ou infecção podem resultar em uma oclusão total das artérias distais já comprometidas, levando à gangrena do pododáctilo. A calcificação arterial pode estar presente, sendo observada em 94% dos pacientes cuja duração da patologia diabética foi de 35 anos (LOGGERFO; COFFMAN, 1984; LAING, 1998).

A presença de infecções deve ser investigada precocemente através do exame do pé (localização de sinais flogísticos) ou na vigência de desordem sistêmica (como febre e mau controle glicêmico), pois constitui um fator importante de morbidade e mortalidade em pacientes com úlceras. A maior suscetibilidade do diabético à infecção é decorrente do prejuízo da resposta inflamatória e do sistema antioxidante, da alteração da migração, fagocitose e quimiotaxia de leucócitos e da menor produção de citocinas (BRASILEIRO *et al.*, 2005).

O controle glicêmico, as orientações para evitar ulcerações através de cuidado adequado dos pés e visitas regulares ao médico, assim como a colaboração do paciente e familiares são fundamentais na prevenção de incapacidades e deformidades por pé diabético.

2.9 QUALIDADE DE VIDA

O termo qualidade de vida foi empregado pela primeira vez em 1964 em uma declaração de Lyndon Johnson, então presidente dos Estados Unidos, ao declarar que “Os objetivos não podem ser medidos através do balanço dos bancos. Eles só podem ser medidos através da qualidade de vida que proporcionam às pessoas” (FLECK *et al.*, 1999).

O conceito de qualidade de vida foi inicialmente objeto de estudo de cientistas sociais, filósofos e políticos; mas o crescente desenvolvimento tecnológico da medicina e ciências afins, trouxe como consequência negativa a progressiva desumanização destas ciências; atualmente existe um movimento dentro das ciências humanas e biológicas no sentido de valorizar parâmetros mais amplos que o controle de sintomas, diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida. A qualidade de vida foi acrescentada nos ensaios clínicos randomizados como a terceira dimensão a ser avaliada, ou seja, além da eficácia e segurança da droga a ser testada, é avaliada o impacto na qualidade de vida do paciente que a droga proporciona, no sentido de não apenas acrescentar “anos à vida” e sim “vida aos anos” (BECH, 1995; FLECK *et al.*, 1999).

Em relação à conceituação do termo “qualidade de vida” na área da saúde, podem ser observadas duas tendências: Qualidade de Vida (QV) como um termo geral, onde além dos aspectos relacionados às enfermidades e intervenções em saúde, existe uma aceção mais ampla, incluindo aspectos sociológicos sem fazer referência a disfunções ou agravos, que são os aspectos mais abordados na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) (DINIZ; SCHOR, 2006).

Segundo Guyatt *et al.* (1993) a QVRS pode ser definida como “uma medida da opinião subjetiva individual do paciente considerando sua saúde, nas dimensões físicas, psíquicas e sociais”. A QVRS pode ainda, ser classificada em dois tipos: global e específica para uma doença. A QVRS global refere-se a como um indivíduo

avalia seu próprio bem-estar geral e sua saúde, enquanto a QVRS específica, fundamenta-se na percepção do paciente sobre como uma doença compromete seu bem-estar e sua saúde (POLONSKY, 2000).

Ainda em relação à conceituação do termo qualidade de vida o que existe atualmente é um conceito ainda amorfo, não consensual, com múltiplas aplicações nas mais diversas disciplinas e campos do conhecimento humano, sendo caracterizado pela subjetividade e multidimensionalidade; segundo a Organização Mundial da Saúde, qualidade de vida pode ser definida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”, esta definição abrange seis domínios principais: domínio físico, psicológico, nível de independência, relacionamento social, meio ambiente e padrão espiritual (THE WHOQOL GROUP, 1994).

A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde é um fenômeno emergente na literatura médica, com uma história de aproximadamente 30 anos, tornando-se um parâmetro cada vez mais utilizado e valorizado em pesquisas clínicas. Existe uma associação evidente e consistente entre qualidade de vida e fenômenos da saúde relevantes como mortalidade, hospitalização e consumo de recursos sanitários. Estudos demonstraram que a saúde percebida se associa de maneira independente aos diagnósticos clínicos e outros fatores de risco como a mortalidade em médio prazo, entre 6 e 9 anos. Um estudo sobre a eficácia da reabilitação respiratória mostrou que a qualidade de vida medida pela Escala de Bem-Estar (Quality of Well-Being Scale) era preditiva da mortalidade em seis anos (RIES *et al*, 1995). Também foi estabelecido que a qualidade de vida prediz de maneira independente a hospitalização e a utilização dos serviços de saúde de atenção primária; demonstrando ser uma variável fundamental associada aos gastos sanitários (CONNELLY *et al*, 1989; SIU *et al*, 1993)

Um estudo realizado por Wilson e Cleary (1995) sobre variáveis clínicas e qualidade de vida relacionada à saúde demonstrou que a associação dos indicadores fisiopatológicos utilizados na clínica com a qualidade de vida é fraca ou moderada, sugerindo uma complementação entre ambos, e que, portanto, o uso em conjunto das informações sobre os indicadores fisiopatológicos e de qualidade de vida pode proporcionar um entendimento mais completo do que se pretende avaliar.

A introdução da qualidade de vida em estudos na área da saúde ocorreu possivelmente em decorrência de três fatores: o avanço tecnológico que propiciou maiores possibilidades para a recuperação da saúde e prolongamento da vida; mudança do panorama epidemiológico das doenças, tendo como perfil dominante as doenças crônicas; e a tendência de mudança sobre a visão do ser humano, antes visto como organismo biológico que deveria ser reparado, e atualmente, como um agente social (DINIZ; SCHOR, 2006).

Abordando a questão dos resultados em saúde, Kozma (1995), considera que estes sejam analisados em termos econômicos, clínicos e humanísticos, propondo o que ele denomina de *ECHO Model*. Este autor argumenta que a tomada de decisão clínica do profissional não deve se basear, como normalmente acontece somente nos resultados clínicos obtidos ou esperados, mas também no impacto da decisão do ponto de vista de custos e do que pensa ou experimenta o paciente. Outros autores situam especificamente os resultados humanísticos (ex: qualidade de vida) como indicadores freqüentemente esquecidos tanto pelos profissionais como pelos administradores de saúde (MARSHALL, 1995; MCCAFFREY, 2000).

2.9.1 Qualidade de Vida em Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2

A avaliação da qualidade de vida deve ser realizada em pacientes portadores de doenças crônicas, onde tanto a doença quanto as estratégias terapêuticas podem levar a sintomas, limitações e prejuízos do modo de vida do paciente e familiares (BOTT, 1998).

O diabetes mellitus tipo 2, devido ao aumento da obesidade, sedentarismo e envelhecimento da população, fatores relacionados ao desenvolvimento da doença, é considerado um grave e crescente problema de saúde pública mundial. O número de diabéticos estimado para o ano 2010 é de aproximadamente 250 milhões de pessoas, sendo que as complicações relacionadas ao diabetes são as maiores causas de morbi-mortalidade entre estes pacientes (LLOYD *et al.*, 2001)

O diabetes mellitus é apontado como fator de diminuição dos níveis de qualidade de vida relacionado à saúde, o que acarreta em custos tanto para o paciente como para o sistema de saúde. O UKPDS demonstrou que um controle rigoroso da glicemia de pacientes diabéticos previne complicações e o Accounting

for a Major Resource Demand in Society in the UK (T²- ARDIS) demonstrou que as complicações estão relacionadas diretamente à qualidade de vida dos pacientes diabéticos (UKPDS, 1998; HOLMES, 2000; FINCKE *et al.*, 2005).

O diabetes mellitus, seu tratamento, complicações, atitude dos pacientes, influenciam em múltiplas dimensões a qualidade de vida dos pacientes, incluindo funções físicas, sociais, cognitivas, sexuais, dor e bem-estar emocional, levando o paciente a sofrimento (LUSCOMBE, 2000).

Segundo Lloyd *et al* (2001) as complicações do diabetes, especialmente a DAC, tem um profundo efeito na qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes diabéticos tipo 2. Mesmo a presença de suaves complicações tem um impacto significativo na QVRS. Visando aumentar a QVRS dos pacientes diabéticos tipo 2 é necessário um diagnóstico precoce da doença e um tratamento agressivo dos fatores de risco para prevenir ou retardar o aparecimento de complicações e a conseqüente diminuição da qualidade de vida.

Um estudo realizado por Maddigan *et al.* (2003) sugeriu que a avaliação da QVRS é um indicador mais preciso e consistente das aflições ou apreensões causadas em pacientes diabéticos tipo 2, do que resultados de indicadores fisiológicos ou bioquímicos, como a hemoglobina glicada, que é um parâmetro de prognóstico fisiológico importante.

A avaliação da qualidade de vida em pacientes diabéticos é particularmente útil, pois o tratamento destes pacientes requer a participação ativa dos mesmos, e a compreensão do que afeta sua qualidade de vida pode facilitar o entendimento das complexas reações que estão ligadas a terapêutica destes pacientes (PIBERNIK-OKANOVIC; SZABO; METELKO, 1998).

Segundo Luscombe (2000), existe uma necessidade continua de pesquisas nesta área, pois o estudo da relação da qualidade de vida relacionada à saúde, de pacientes diabéticos, com as diversas terapias utilizadas e complicações da doença, pode fornecer informações importantes a médicos e pacientes.

2.9.2 Instrumentos para a Avaliação da Qualidade de vida

A qualidade de vida, aceita como um parâmetro, possui modos de ser quantificada. As formas de avaliação utilizam desde dados objetivos e fáceis de

medir, como parâmetros clínicos e laboratoriais, até os que se baseiam em juízos subjetivos. Os instrumentos utilizados para a avaliação da qualidade de vida, da mesma forma que outros utilizados na prática clínica, devem possuir requisitos metodológicos preestabelecidos. Devido ao fato da qualidade de vida apresentar componentes que não podem ser observados diretamente, a principal forma de avaliá-la é por meio de questionários, constituídos por grupos de perguntas; cada grupo de perguntas mede um domínio ou conceito específico (físico, psicológico, social) que são estatisticamente quantificáveis; em teoria se assume que há um valor verdadeiro da qualidade de vida e que o mesmo pode ser mensurado indiretamente por meio de escalas (VELARDE-JURADO; ÁVILA-FIGUEROA, 2002).

A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é um modo de análise de todos os aspectos que merecem ser considerados na avaliação dos pacientes, representando uma ferramenta importante de “medida de resultado” capaz de verificar o impacto da doença, saúde e tratamento. Os indicadores de QVRS são multidimensionais, permitindo inúmeras condições de avaliação em que os indivíduos com a mesma doença possam apresentar diferentes níveis de saúde e de bem-estar físico e emocional.

Uma das formas de avaliar a QVRS é o emprego de questionários, auto-aplicáveis ou por meio de entrevistas estruturadas, que tem por finalidade transformar medidas subjetivas em dados objetivos que possam ser quantificados e analisados de forma global ou específica (CICONELLI, 2003).

Para a avaliação da QVRS podem ser utilizados índices ou instrumentos, que são divididos em dois grandes grupos: genéricos e específicos (PATRICK; DEYO, 1989).

Os instrumentos genéricos são desenvolvidos com a finalidade de avaliar o impacto de uma doença sobre a vida de pacientes em uma ampla variedade de população, avaliando aspectos relativos à função, disfunção, desconforto físico e emocional. A principal vantagem deste tipo de instrumento é a possibilidade de avaliação simultânea de várias áreas ou domínios, podendo ser utilizados em qualquer população, além de permitirem comparações entre pacientes com diferentes patologias. A desvantagem reside no fato de não poderem demonstrar alterações em aspectos específicos do estado de saúde, nos quais os pacientes têm

obtido melhora ou piora. Os instrumentos genéricos podem ainda ser divididos em duas categorias (CICONELLI, 2003):

- Perfil de Saúde: proporciona uma ampla avaliação de diferentes aspectos referentes à qualidade de vida do paciente e pode ser utilizado em qualquer população, não sendo, entretanto, sensível para detectar aspectos particulares ou específicos da qualidade de vida de uma determinada patologia. Os instrumentos mais comumente usados na avaliação de perfis de saúde, com validade e reprodutibilidade avaliadas, são: Nottingham Health Profile (NHP) – Perfil de Saúde de Nottingham (PSN), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey (SF-36);
- Medidas de Utilidade: traduzem a preferência do paciente por um determinado estado de saúde, tratamento ou intervenção. Estas medidas são derivadas de teorias econômicas e de decisão. Os elementos chave das medidas de utilidade são a incorporação de medidas de preferência do indivíduo relacionadas à saúde e morte. São úteis para determinar, sobretudo, a melhora do paciente.

Os instrumentos específicos de avaliação da qualidade de vida são utilizados em uma população que apresente um perfil, doença ou estado funcional específico que afetem a qualidade de vida, sendo sensíveis às mudanças clínicas do paciente. Possuem como principal característica seu potencial de sensibilidade às alterações após uma determinada intervenção, proporcionando uma maior capacidade de detecção de melhora ou piora do aspecto em estudo, sendo capazes de avaliar de forma individual e específica, determinados aspectos da qualidade de vida. Podem ser específicos para uma determinada doença (diabetes, artrite, asma), para determinada população (jovens, idosos), para determinada função (capacidade funcional ou função sexual). A principal vantagem reside no fato de serem clinicamente sensíveis, porém não permitem comparações entre patologias distintas e são restritos aos domínios de relevância do aspecto a ser avaliado (SPILKER, 1996; CICONELLI, 2003).

2.9.2.1 Instrumentos de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde utilizadas na pesquisa

A escolha de um instrumento para a avaliação da qualidade de vida é um item importante que deve estar associado ao objetivo do estudo além de estar disponível no idioma e contexto cultural de onde será empregado, pois não existe um instrumento único capaz de avaliar todas as situações de doença ou saúde (CICONELLI, 2003).

Recomenda-se a utilização de instrumentos genéricos e específicos para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes diabéticos, com a finalidade de se avaliar o estado geral de saúde, assim como também relações mais específicas da doença com a qualidade de vida (LUSCOMBE, 2000; DINIZ; SCHOR, 2006).

Uma grande variedade de instrumentos, genéricos e específicos, tem sido utilizada para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes diabéticos. Os instrumentos genéricos fornecem informações valiosas sobre o estado de saúde dos pacientes, permitindo comparações com outras populações e grupos de doenças crônicas, além de correlações da qualidade de vida com controle glicêmico, tipos de tratamento, complicações, co-morbidades, variáveis demográficas, entre outros. Os instrumentos específicos para o diabetes são desenvolvidos exclusivamente para a avaliação de pacientes diabéticos, apresentando maior sensibilidade mediante alterações características provocadas pela doença, por incluir em seus domínios questões que avaliam sintomas do diabetes, atitudes, preocupações, satisfação com o tratamento, cuidados, adesão ao tratamento, interação social, suporte familiar (LUSCOMBE, 2000).

Nos quadros 5 e 6 podemos observar os principais instrumentos genéricos e específicos utilizados para a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes diabéticos.

QUADRO 5 - INSTRUMENTOS GENÉRICOS UTILIZADOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

INSTRUMENTO	DESCRIÇÃO
SHORT FORM 20 (SF-20)	6 DOMÍNIOS: Aspectos Físicos, Posição na Vida, Aspectos Sociais, Saúde Mental, Dor, Percepções de Saúde.
SHORT FORM 36 (SF-36)	36 Items; 8 Domínios: Aspectos Físicos, Capacidade Funcional, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais, Saúde Mental.
Sickness Impact Profile (SIP)	136 questões; 2 dimensões: físicas, psicossociais e 12 Categorias Independentes;
Dartmouth COOP/WONCA Chart	6 domínios: Atividades Físicas, Sentimentos, Atividades Diárias, Atividades Sociais, Alterações de Saúde; escala de 5 pontos
Nottingham Health Profile (NHP)	38 questões, 6 domínios: Físico, Interações Sociais, Reações Emocionais, Energia, Sono, Dor
Quality of Well-Being Scale (QWB)	3 escalas funcionais: Mobilidade, Atividade Social, Atividade Física, 36 Sintomas/Problemas complexos
EuroQOL (EQ5D)	5 Dimensões: mobilidade, auto-cuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão; com 3 níveis de respostas:
Well-Being Questionnaire (WBQ)	18 itens avaliando bem estar psicológico. Escala Likert de 4 pontos
World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)	100 itens, 6 domínios: saúde física, estado psicológico, nível de independência, relações sociais, meio-ambiente, espiritualidade. Escala Likert de 5 pontos.

FONTE: LUSCOMBE (2000)

QUADRO 6 - INSTRUMENTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

INSTRUMENTO	DESCRIÇÃO
Diabetes Quality of Life (DQOL)	4 domínios: Satisfação, Impacto, Preocupações Relacionadas ao Diabetes, Social/Vocacional. Escala Likert de 5 pontos. Desenvolvida pelo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Desenvolvida para DM tipo I mas também utilizada em DM tipo 2
Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire (DQLCTQ)	8 Domínios Genéricos e Específicos: Funções Físicas, Energia/Fadiga, Estresse, Saúde Mental, Satisfação, Satisfação com o Tratamento, Flexibilidade do Tratamento e Frequência de Sintomas. 57 questões.
Diabetes 39	5 domínios: Energia e Mobilidade, Controle do Diabetes, Ansiedade e Preocupações, Função sexual, Interação Social. 39 questões
ATT39 Scale	39 questões, escala Likert, Avaliação do ajustamento emocional de pacientes diabéticos.
Problem Areas in Diabetes Survey (PAID)	20 itens avaliando ajustamento psicossocial para o diabetes. Escala Likert de 6 pontos.
Diabetes Care Profile (DCP)	14 escalas: controle de problemas, fatores sociais e pessoais, atitudes positivas e negativas, habilidade de auto-cuidado, importância do cuidado, auto-cuidado e adesão à dieta, exercícios, cuidados médicos e monitoramento de obstáculos, benefícios dos cuidados à longo prazo, entendimento do tratamento, suporte no tratamento. 234 questões.
Diabetes Health Profile (DHP)	3 domínios: obstáculos para atividades, estresse psicológico, desinibição para alimentação. 43 questões
Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire	6 itens sobre vários aspectos sobre a satisfação com o tratamento, classificados em uma escala de 7 pontos; possui mais dois itens para avaliação de hipo e hiperglicemia

FONTE: LUSCOMBE (2000)

Foram selecionados para o desenvolvimento da pesquisa dois instrumentos, um genérico e um específico, de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde, respectivamente: Perfil de Saúde de Nottingham (PSN) e

Diabetes Quality of Life (DQOL), ambos validados e adaptados para o português do Brasil.

O Nottingham Health Profile ou Perfil de Saúde de Nottingham (PSN) é um instrumento genérico para avaliação da qualidade de vida, desenvolvido por pesquisadores da University of Nottingham (HUNT *et al.*, 1980). Originalmente em língua inglesa foi adaptado transculturalmente para o português do Brasil por Teixeira-Salmela *et al.* (2004). Trata-se de um questionário constituído de 38 itens, baseados na classificação de incapacidade descrita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com respostas no formato sim/não. Os itens estão organizados em seis categorias ou domínios que englobam: nível de energia, dor, reações emocionais, sono, interação social e habilidades físicas. Cada resposta positiva corresponde a um escore de um (1) e cada resposta negativa corresponde a um escore zero (0), perfazendo uma pontuação máxima de 38. Utilizando uma linguagem de fácil interpretação, o PSN fornece uma medida simples da saúde física, social e emocional do indivíduo, sendo considerado clinicamente válido para distinguir pacientes com diferentes níveis de disfunção e para detectar alterações importantes no quadro de saúde do paciente ao longo do tempo (TEIXEIRA-SALMELA *et al.*, 2004)

Há vários instrumentos específicos disponíveis para avaliação da qualidade de vida em diabetes, sendo o Diabetes Quality of Life Measure (DQOL) o mais utilizado (MELCHIORS *et al.*, 2005). Este foi desenvolvido pelo grupo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), originalmente em língua inglesa, para pacientes com diabetes tipo 1 e, posteriormente, utilizado também para diabetes tipo 2, sendo voltado para uso em adolescentes e adultos, sob diferentes tipos de tratamento para diabetes (DCCT GROUP, 1988; JACOBSON, 1994). Este instrumento foi adaptado transculturalmente para o português do Brasil por Correr *et al.* (2008). O DQOL-Brasil contém 44 questões de múltipla escolha organizadas em 4 domínios: Satisfação (15 questões), Impacto (18 questões), Preocupações sociais/vocacionais (7 questões) e preocupações relacionadas ao diabetes (4 questões). Por essa forma de abordagem, o DQOL pode ser considerado uma série de sub-testes relacionados, que tem como finalidade avaliar os aspectos que podem influenciar a QVRS dos pacientes diabéticos.

Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência dos determinantes sócio-econômicos, clínicos, farmacoterapêuticos e de adesão à terapia sobre a qualidade de vida relacionada à saúde e controle glicêmico, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar o perfil clínico, sócio-econômico e farmacoterapêutico dos pacientes participantes do estudo e avaliar a influência destes fatores no controle glicêmico;
- Medir a adesão terapêutica dos pacientes e avaliar os fatores que influenciam este parâmetro;
- Avaliar a presença de complicações do diabetes e avaliar sua influência sobre a qualidade de vida relacionada à saúde;
- Avaliar o controle glicêmico dos pacientes e os fatores que influenciam este desfecho;
- Medir a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes diabéticos tipo 2 e avaliar os fatores que influenciam este desfecho;
- Avaliar a relação entre os resultados da adesão terapêutica, controle glicêmico e qualidade de vida relacionada à saúde;

Metodologia

4. METODOLOGIA

4.1 DESENHO DA PESQUISA

Estudo transversal exploratório, realizado com pacientes diabéticos tipo 2 diagnosticados e sob tratamento medicamentoso, segundo dados do prontuário médico. A população alvo do estudo foi formada por pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, cadastrados na Unidade de Saúde do Jardim Gabinete, Curitiba-PR.

Pacientes que possuíam diagnóstico de doença mental, mulheres grávidas ou em período de lactância, pacientes com contra indicação a terapia antidiabética, ou ainda pacientes que não realizaram exames de glicemia de jejum e hemoglobina glicada nos três meses anteriores ou posteriores a aplicação do questionário, foram excluídos do estudo.

O estudo foi realizado em uma unidade básica de saúde, localizada no Jardim Gabinete, bairro Cidade Industrial, do município de Curitiba, no período de janeiro a maio de 2008. O Jardim Gabinete apresentava em 2000, segundo dados do IBGE, 9.474 pessoas. O número de diabéticos tipo 2 cadastrados na unidade de saúde no período de realização da pesquisa era de 207 pacientes.

A unidade básica de saúde do Jardim Gabinete possui três equipes do Programa Saúde da Família (PSF), contando com um total de três médicos, três dentistas, três enfermeiros, onze auxiliares de enfermagem, um técnico em higiene oral, quatro auxiliares de consultório dentário e treze agentes comunitários de saúde. Para melhor equacionar o atendimento à população, o Jardim Gabinete é dividido em 3 sub-áreas, tendo uma equipe de saúde da família responsável por cada sub-área. A unidade de saúde funciona de segunda à sexta feira das 8:00 às 17:00.

Os pacientes incluídos na pesquisa participaram de uma entrevista estruturada, realizada por alunos do curso de Farmácia da Universidade Positivo e por profissionais farmacêuticos. Todas as entrevistas foram supervisionadas pelo autor principal do estudo, que capacitou previamente os entrevistadores.

4.2 VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS

4.2.1 Perfil Sócio-Econômico

Foi verificado por meio da idade, gênero, escolaridade (medido em anos de estudo), estado civil (solteiro, casado/união estável, separado/divorciado, viúvo) e cor da pele (auto-relatada pelos pacientes). Os dados econômicos foram reunidos por meio de avaliação indireta que inclui o número de pessoas que residem na casa, se possui uma empregada doméstica ou diarista e quanto aos bens materiais como: casa própria ou alugada e carro. O instrumento utilizado para a coleta encontra-se no apêndice 1.

4.2.2 Perfil farmacoterapêutico

Os dados referentes ao tratamento medicamentoso antidiabético, como medicamentos utilizados e posologia praticada pelo paciente, foram coletados por meio de auto-relato, sendo registrado em instrumento específico para este fim (APÊNDICE 1).

Em etapa posterior foram verificados no prontuário médico a farmacoterapia global (medicamentos antidiabéticos ou não) prescritos e posologia. A finalidade deste procedimento foi avaliar se existiam diferenças entre o relato do paciente em relação ao tratamento com antidiabéticos e o que havia sido prescrito pelo médico, além do registro da farmacoterapia global utilizada pelo paciente.

Também foi perguntado aos pacientes se era utilizado algum tipo de planta medicinal para o controle do diabetes.

4.2.3 Perfil Clínico e Controle Glicêmico

As variáveis clínicas estudadas foram: peso (medido em balança digital da marca Marte® modelo PP 180 com certificado de calibração expedido pelo Inmetro nº 010.738.125-7; altura (auto-relatada ou consultada em prontuário); índice de massa corporal (determinado pelo cálculo do peso dividido pela altura ao quadrado); circunferência abdominal (medida com fita antropométrica não flexível da marca WISO® modelo R88); hemoglobina glicada (determinada por imunoturbidimetria

utilizando o aparelho Cobas Integra 400 Roche®) e glicemia em jejum (determinada por colorimetria utilizando o aparelho Cobas Integra 400 Roche®), ambos os resultados foram coletados por meio de consulta aos prontuários dos pacientes, considerando o valor registrado até três meses anteriores ou posteriores à entrevista); tempo de diagnóstico do diabetes mellitus tipo 2 (auto-relatada em anos e meses); terapia farmacológica para hiperglicemia (auto-relatado e posteriormente confirmadas por consulta ao prontuário), terapia farmacológica total (consultada em prontuário). Todos os dados clínicos, farmacoterapêuticos e sócio-econômicos foram registrados em instrumento de coleta de dados desenvolvido para a pesquisa. (APÊNDICE 1).

Foram utilizados dois pontos de corte para a avaliação do controle glicêmico em relação a hemoglobina glicada: HbA1c < 6,5% conforme as diretrizes brasileiras e internacionais (International Diabetes Federation; American Association of Clinical Endocrinologists, Sociedade Brasileira de Diabetes) e HbA1c < 7,0% valor referendado pela American Diabetes Association (ADA) e encontrado na maioria dos estudos realizados com pacientes diabéticos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2008). Em relação a glicemia de jejum foram considerados controlados pacientes com GJ < 110mg/dl, valor referendado pela Sociedade Brasileira de Diabetes em suas últimas diretrizes (2007).

Foi realizado um levantamento da presença de co-morbidades: hipertensão, colesterol e/ou triglicerídios elevados, depressão, histórico pessoal de infarto ou AVC. Também foi avaliada a presença de fatores de risco cardiovascular: tabagismo e história familiar de doença cardiovascular (história precoce de aterosclerose, evento coronariano em homens < 55 anos e mulheres < 65 anos) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001)

4.2.4 Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS)

Para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde, foi utilizado um instrumento específico: DQOL-Brasil (ANEXO 1) voltado para uso em adolescentes e adultos, contendo 44 questões de múltipla escolha organizadas em 4 domínios: Satisfação (15 questões), Impacto (18 questões), Preocupações Sociais/Vocacionais (7 questões) e Preocupações Relacionadas ao Diabetes (4 questões), utilizando

escala Likert de 5 pontos; e um instrumento genérico para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde: Perfil de Saúde de Nottingham (ANEXO 2), um questionário constituído de 38 itens com respostas no formato sim/não, organizados em seis categorias que englobam nível de energia, dor, reações emocionais, sono, interação social e habilidades físicas, baseados na classificação de incapacidade descrita pela Organização Mundial da Saúde. Cada resposta positiva corresponde a um escore de um (1) e cada resposta negativa corresponde a um escore zero (0), perfazendo uma pontuação máxima de 38, ambos já adaptados para o português do Brasil. Estes instrumentos foram aplicados por meio de entrevista estruturada.

4.2.5 Adesão ao Tratamento

A adesão ao tratamento antidiabético foi avaliada por meio de dois testes indiretos: teste de Morisky-Green-Levine (ANEXO 3) e teste de Haynes-Sackett (ANEXO 4).

O teste de Morisky-Green-Levine avalia as atitudes do paciente em relação ao tratamento medicamentoso, classificando como aderente os pacientes que respondem corretamente as quatro perguntas que compõem o instrumento (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986). As perguntas que compõem o teste e que foram realizadas aos pacientes foram: “Você, às vezes, esquece de tomar seus remédios?”, “Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?”, “Quando você se sente bem, você às vezes para de tomar os seus remédios?”, “Algumas vezes se você se sente mal quando você toma o remédio, você para de tomar?”.

O teste de Haynes-Sackett é composto de duas perguntas: “A maioria dos pacientes tem dificuldades para lembrar de tomar todos os seus comprimidos. Você tem dificuldade para lembrar de tomar todos os seus?”; “Neste último mês quantas vezes você esqueceu-se de tomar o seu remédio?”, por meio das quais o paciente comunica a auto-adesão e podemos estimar a porcentagem de adesão referente ao último mês de tratamento. A taxa de adesão do paciente é expressa em % de comprimidos tomados calculada segundo a fórmula apresentada:

$$\frac{\text{Nº de dias esquecidos}}{30 \text{ dias}} \times 100$$

Pacientes não aderentes são considerados aqueles com adesão menor que 80% ou maior que 110% (SACKETT *et al.*, 1975). Nesta pesquisa foi considerado como indicador de não adesão a resposta positiva à primeira questão, sendo considerados não aderentes aqueles pacientes que relatavam dificuldades para tomar todos os comprimidos. Este critério de corte foi utilizado, pois não havia recursos humanos para realização de contagem de comprimidos em domicílio e a maioria dos pacientes apresentava dificuldade em relatar com fidedignidade quantos dias havia ficado sem tomar os medicamentos no último mês.

4.2.6 Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT)

O índice da complexidade da farmacoterapia foi calculado, tanto para a terapia farmacológica exclusivamente antidiabética quanto para a farmacoterapia global (todos os medicamentos utilizados pelo paciente), utilizando o instrumento desenvolvido por George *et al.* (2004) e traduzido e validado para o português do Brasil por Melchior; Corrêa; Fernández-Llimos (2007), chamado Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT) (ANEXO 5). O ICFT é um instrumento utilizado para medir a complexidade da farmacoterapia de um paciente, e é dividido em três seções: A, B e C. A seção A corresponde às informações sobre dosagens; a seção B às informações sobre frequência de doses; e a seção C corresponde às informações adicionais, como horários específicos e uso com alimentos, entre outras. Cada seção é pontuada a partir da análise da farmacoterapia do paciente e o índice de complexidade é obtido pela soma dos pontos das três seções.

4.2.7 Índice de Complicações do Diabetes

Para a determinação do índice de complicações do diabetes foi utilizado o instrumento Diabetes Complications Index que foi traduzido e adaptado para o português do Brasil para utilização nesta pesquisa (APÊNDICE 2). O Diabetes Complications Index – Índice de Complicações do Diabetes (ICD) é um instrumento validado, desenvolvido por FINCKE *et al.* (2005) com a finalidade de padronizar um

método, que agregando as principais complicações do DM2, tornasse mais fácil a identificação das mesmas, permitindo o entendimento da inter-relação entre complicações do diabetes, cuidados à saúde e qualidade de vida. O ICD reflete a avaliação clínica e baseia-se no auto-relato do paciente.

A tradução e validação deste instrumento seguiram as recomendações internacionais (GUILLEMIN; BOMBARDIER; BEATON, 1993). O processo de tradução e validação transcultural consistiu em submeter o instrumento original a dois tradutores fluentes em inglês, que conheciam os objetivos e conceitos subjacentes ao estudo e que possuíam como língua mãe o português. As duas traduções foram comparadas gerando uma versão consensual denominada versão 1. Em uma segunda etapa a versão 1 foi submetida a retro-tradução para o inglês por um tradutor fluente em inglês, que não conhecia os objetivos e conceitos subjacentes ao estudo, essa nova versão em inglês foi confrontada com o instrumento original e após a correção de eventuais discrepâncias surgiu a versão 2. A terceira etapa consistiu em uma avaliação por um comitê formado por três profissionais da área da saúde, bilíngües, que revisaram todas as partes do instrumento versão 2, verificando equivalência semântica, idiomática, cultural e conceitual, sendo gerada a versão 3. Essa versão foi submetida a pré-teste, sendo aplicada em pacientes diabéticos tipo 2, por profissionais farmacêuticos não participantes das etapas anteriores com a finalidade de verificar possíveis dúvidas e dificuldades na utilização do instrumento. Assim foi gerada, a partir das modificações propostas e avaliação do comitê de profissionais da saúde e do pré-teste, a versão final do instrumento em português denominado Índice de Complicações do Diabetes (ICD)

As questões do instrumento são formuladas de maneira análogas às questões utilizadas para a avaliação clínica do paciente. São utilizados dois tipos diferentes de questões para identificar as complicações: primeiro é perguntado ao paciente se o médico lhe disse se ele possui alguma das complicações relacionadas ao DM2 que o instrumento (ICD) avalia; secundariamente é perguntado ao paciente sobre sintomas característicos das complicações que estão sendo avaliadas, para certificação da primeira resposta, o que permite a identificação da complicação, mesmo que o paciente não recorde do diagnóstico médico. Cada uma das complicações é avaliada por no mínimo duas questões. Por exemplo, a doença

arterial coronariana estará presente se o paciente reportar infarto do miocárdio, sintomas de angina *pectoris* ou tiver diagnóstico médico para a DAC (FINCKE *et al.*, 2005).

O instrumento é composto de 17 questões e avalia as seguintes complicações relacionadas ao diabetes: doença arterial coronariana (5 questões), doença cerebrovascular (3) questões, doença vascular periférica (2 questões), neuropatia (2 questões), problemas nos pés (3 questões) e problemas de visão (2 questões).

4.2.8 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o auxílio do software SPSS v.12.0[®] para Windows[®]. A escolha dos testes foi baseada no tamanho da amostra e na análise pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da variável, com o fim de utilizar testes paramétricos ou não-paramétricos. Antes da aplicação dos testes foi realizada uma análise de pacientes com resultados atípicos (outliers) para os desfechos de controle glicêmico e qualidade de vida. Estes pacientes foram excluídos das análises subseqüentes a fim de não tendenciar os resultados.

Para comparação das médias entre dois grupos independentes foi utilizado o teste U de Mann Whitney e para três grupos ou mais foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis; para correlação entre variáveis foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman; para a comparação de médias entre grupos relacionados utilizou-se o teste de Wilcoxon. O teste t de Student foi utilizado para comparação de médias entre dois grupos de variáveis com distribuição normal, no caso de três grupos ou mais foi utilizado ANOVA. Para a comparação de proporções foi utilizado o teste do qui-quadrado (χ^2). Foram realizadas ainda análises de regressão linear múltipla, após as análises de correlação, com a finalidade de se corrigir a influência de variáveis de confundimento ou dados basais na variável dependente de interesse. Foram considerados significativos resultados com $p < 0,05$.

Resultados

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

O número (n) total de diabéticos tipo 2 entrevistados foi 146. Foi realizada análise para a identificação de pacientes atípicos (outliers), sendo caracterizados como atípicos pelo software SPSS v.12.0[®] para Windows[®] resultados em relação à hemoglobina glicada, glicemia de jejum e qualidade de vida. Estes pacientes foram excluídos das análises estatísticas, sendo 127 o número final de pacientes incluídos nas análises.

Os 127 pacientes eram adultos (>18 anos), sendo predominante o sexo feminino (71,7%). A média de idade dos pacientes foi de 61,1 anos (DP=11,2; 35-86 anos), sendo que 43,3% eram idosos (≥ 65 anos). Os pacientes apresentaram em média quatro anos de estudos formais (DP=3,9; 0-20). O tempo médio do diagnóstico do diabetes relatado pelos pacientes foi de 7,3 anos (DP=5,9; 1-30 anos), sendo que metade (50,4%) dos pacientes apresentava o diagnóstico da doença a menos de cinco anos.

O IMC médio foi 29,7 kg/m² (DP=5,4; 18-45), sendo que apenas 16,5% apresentavam IMC adequado (<25 kg/m²), enquanto 83,5% dos pacientes apresentavam sobrepeso (35,4%) ou obesidade (48,1%). A circunferência abdominal (CA) média foi 107,8cm (DP=10,7; 83-133cm) e 105,3 cm (DP=12,1; 80-134cm) para homens e mulheres, respectivamente. Dois terços (69,4%) dos homens e 91,2% das mulheres apresentavam CA acima da faixa limítrofe para caracterização de obesidade abdominal (>102 cm e >88 cm, respectivamente).

A maioria dos pacientes (55,1%) era casada ou vivia em união estável, e cerca um terço (29,1%) eram viúvos (as). Em relação à cor da pele a maioria dos pacientes (54,3%) declarou-se branca, seguido por pardos (29,1%), negros (15%) e amarelos (1,6%).

As características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes estão na tabela 1.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES DO ESTUDO

		n (%)
Gênero	Masculino	36 (28,3)
	Feminino	91 (71,7)
Idade	< 65 anos	72 (56,7)
	≥ 65 anos	55 (43,3)
Anos de Estudo	0-8 anos	109 (85,8)
	9-11 anos	14 (11)
	≥12 anos	4 (3,2)
Tempo de Diagnóstico	1-5 anos	64 (50,4)
	6-10 anos	38 (29,9)
	11-15	17 (13,4)
	≥16 anos	8 (6,3)
IMC	Normopeso	21 (16,5)
	Sobrepeso	45 (35,4)
	Obesidade	61 (48,1)
CA – Homens	≤102 cm	11 (30,6)*
	>102cm	25(69,4)*
CA -Mulheres	≤88 cm	8 (8,8)*
	>88cm	83 (91,2)*
Estado Civil	Solteiro (a)	9 (7,1)
	Casado (a)/União Estável	70 (55,1)
	Separado/Divorciado (a)	11 (8,7)
	Viúvo (a)	37 (29,1)
Cor da Pele	Branco	69 (54,3)
	Negro	19 (15,0)
	Pardo	37 (29,1)
	Amarelo	2 (1,6)

n=127; Normopeso < 25 kg/m²; Sobrepeso ≥25<30 kg/m²; Obesidade ≥ 30 kg/m²

*Para o cálculo de porcentagem em CA os pacientes foram divididos por gênero devido a valores de referência distintos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

No levantamento sócio-econômico foi verificado que mais de 90% dos pacientes possuem casa própria, e que aproximadamente um terço (34,6%) possui carro, um pequeno número de pacientes (11,8%) possui empregada doméstica ou diarista.

Na tabela 2 pode-se observar as co-morbidades e fatores de risco cardiovascular com suas respectivas frequências, na qual se destaca a prevalência da hipertensão arterial que atinge 85% dos pacientes, seguido da dislipidemia e obesidade que prevalecem em cerca da metade (51,2% e 48,1% respectivamente) dos pacientes.

TABELA 2 - CO-MORBIDADES AUTO-RELATADAS E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

	n (%)
Hipertensão Arterial	108 (85,0)
Dislipidemia	65 (51,2)
Obesidade	61 (48,1)
Histórico Pessoal de Infarto/AVC	30 (23,6)
Histórico Familiar de Evento Cardiovascular	28 (22,0)
Depressão	26 (20,5)
Tabagismo	22 (17,3)

n total = 127

5.2 PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO

A terapia medicamentosa global utilizada era composta principalmente por fármacos antidiabéticos, agentes anti-hipertensivos e antitrombóticos. Os pacientes utilizavam em média 1,5 (DP=0,6; 1-3) medicamentos antidiabéticos, aumentando para 4,2 medicamentos (DP=1,4; 1-8) quando considerada a farmacoterapia global. A tabela 3 indica o número de medicamentos utilizados pelos pacientes.

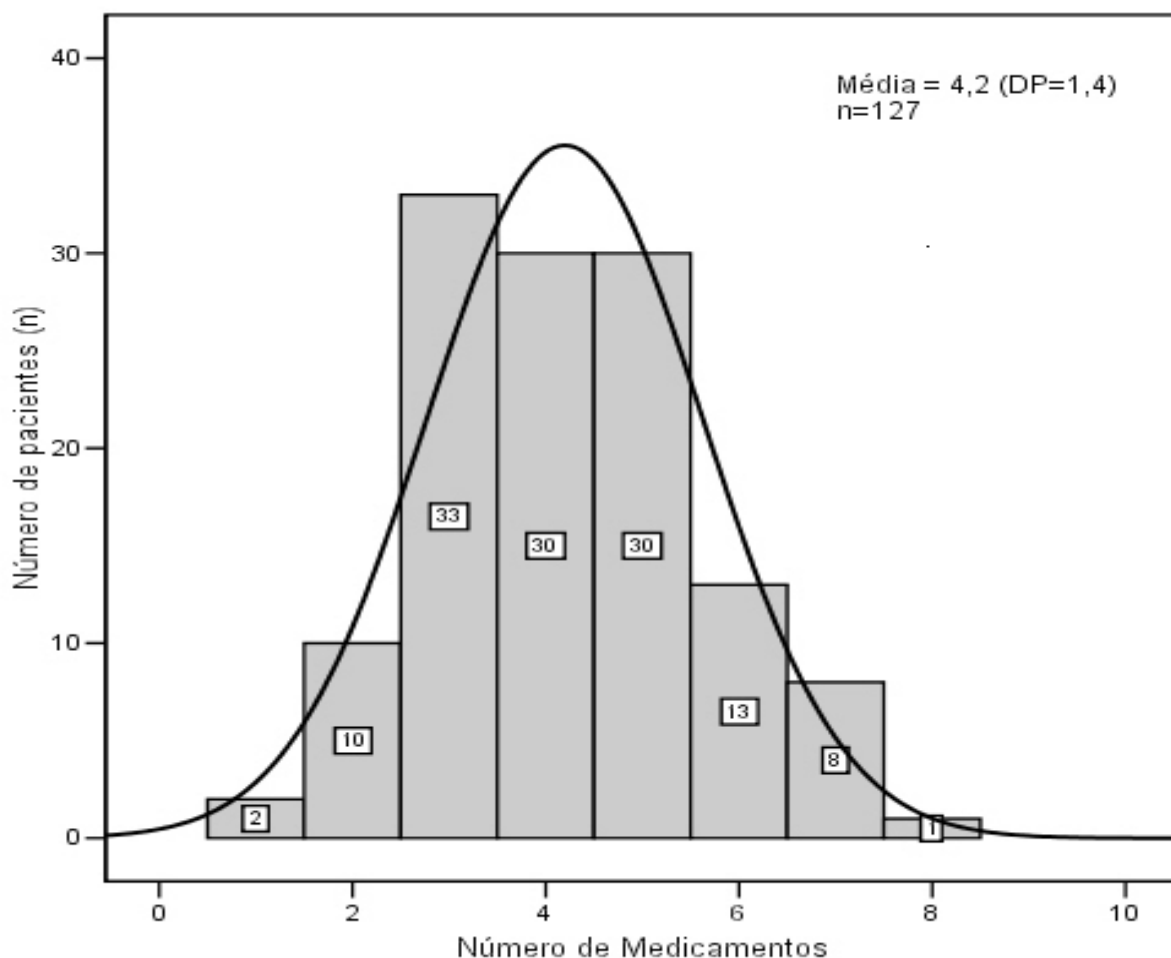
TABELA 3 - NÚMERO DE MEDICAMENTOS E FREQUÊNCIA DE UTILIZAÇÃO

NÚMERO DE MEDICAMENTOS	n (%)
1	2 (1,6)
2	10 (7,9)
3	33 (26,0)
4	30 (23,6)
5	30 (23,6)
6	13 (10,2)
7	8 (6,3)
8	1 (0,8)

n total = 127

A maioria dos pacientes (73,2%) utilizava entre três e cinco medicamentos, e a distribuição destes pacientes de acordo com o número de medicamentos utilizados, em um histograma, obedece a uma distribuição normal, como pode ser observado no gráfico 1.

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O NÚMERO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS



Os medicamentos mais utilizados para o tratamento do DM2 foram metformina utilizada por aproximadamente dois terços dos pacientes (74,8%), glibenclamida (54,3%) e insulina NPH (13,4%). Esses medicamentos são os que se encontram gratuitamente no SUS e fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 2007). O arsenal utilizado para o combate da hiperglicemia também utilizou insulina R (2,4%), pioglitazona (0,8%) e glimepirida (0,8%), estes dois últimos não disponíveis na Unidade de Saúde.

A tabela 4 indica os medicamentos antidiabéticos e a sua frequência de utilização pelos pacientes.

TABELA 4 - MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS UTILIZADOS E FREQUÊNCIA DE UTILIZAÇÃO

MEDICAMENTOS	n (%)
Metformina	95 (74,8)
Glibenclamida	69 (54,3)
Insulina NPH	17 (13,4)
Insulina R	3 (2,4)
Pioglitazona	1 (0,8)
Glimepirida	1 (0,8)
n total = 127	

A maioria dos pacientes (57,5%) apresentava um regime antidiabético monoterapêutico, entretanto uma grande parte (42,5%) utilizava dois (38,6%) ou três (3,9%) medicamentos antidiabéticos. A associação de medicamentos antidiabéticos mais frequentemente utilizada foi metformina e glibenclamida (31,5%), seguida de metformina e insulina NPH (5,5%). As associações de antidiabéticos utilizadas estão descritos na tabela 5.

TABELA 5 - ASSOCIAÇÕES DE MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS E SUAS FREQUÊNCIAS.

ASSOCIAÇÕES	n (%)
Metformina + Glibenclamida	40 (31,5)
Metformina + Insulina NPH	7 (5,5)
Metformina + Glibenclamida + Insulina NPH	3 (2,4)
Glibenclamida + Insulina NPH	2 (1,6)
n total = 127	

Os medicamentos antiagregantes plaquetários e anti-hipertensivos apresentaram grande frequência de utilização pelos pacientes, destacando respectivamente o Ácido Acetilsalicílico (AAS) como antiagregante plaquetário utilizado por dois terços (65,4%) dos pacientes e os anti-hipertensivos mais utilizados foram captopril (58,3%) e hidroclorotiazida (52,8%). A associação de anti-hipertensivos captopril e hidroclorotiazida foi utilizada por 38,6% dos pacientes enquanto nifedipino e hidroclorotiazida foram utilizados por 15,0% dos pacientes, como se pode verificar na tabela 6.

TABELA 6 - MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS, ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS E HIPOCOLESTERÔLEMICOS UTILIZADOS, SUAS FREQUÊNCIAS, PERTENCENTES OU NÃO A RENAME.

MEDICAMENTOS	n (%)	RENAME*
Ácido Acetilsalicílico	83 (65,4)	Sim
Captopril	74 (58,3)	Sim
Hidroclorotiazida	67 (52,8)	Sim
Captopril + Hidroclorotiazida	49 (38,6)	Sim
Nifedipino	35 (27,6)	Sim
Nifedipino + Hidroclorotiazida	19 (15,0)	Sim
Sinvastatina	13 (10,2)	Sim
Propranolol	13 (10,2)	Sim
Atenolol	9 (7,1)	Sim
Furosemida	8 (6,3)	Sim
Losartan	3 (2,4)	Não
Digoxina	3 (2,4)	Sim
Anlodipina	1 (0,8)	Sim

* Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), 2007

O número médio de anti-hipertensivos utilizados foi de 1,65 (DP=1,65; 0-4) sendo que a maioria (41,7%) dos pacientes utilizava dois medicamentos anti-hipertensivos, conforme pode ser visualizado na tabela 7.

TABELA 7 - NÚMERO DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS E FREQUÊNCIA DE UTILIZAÇÃO

NÚMERO DE MEDICAMENTOS	n (%)
0	21 (16,5)
1	29 (22,8)
2	53 (41,7)
3	21 (16,5)
4	3 (2,4)

n total = 127

A farmacoterapia utilizada para outras co-morbidades era composta por diversos medicamentos, conforme a tabela 8. O número médio de comprimidos utilizados diariamente pelos pacientes, considerando todos os medicamentos, foi de 7,63 (DP=3,7; 1-18).

TABELA 8 - MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE CO-MORBIDADES E SUAS FREQUÊNCIAS, PERTENCENTES OU NÃO A RENAME.

	n (%)	RENAME*
Levotiroxina	8 (6,3)	Sim
Amitriptilina	6 (4,7)	Sim
Diazepam	3 (2,4)	Sim
Carbamazepina	2 (1,6)	Sim
Fluoxetina	2 (1,6)	Sim
Imipramina	2 (1,6)	Não
Alprazolam	2 (1,6)	Não
Bezafibrato	2 (1,6)	Não
Sibutramina	1 (0,8)	Não
Biperideno	1 (0,8)	Sim
Clonazepam	1 (0,8)	Sim
Fenobarbital	1 (0,8)	Sim
Aminofilina	1 (0,8)	Sim
Omeprazol	1 (0,8)	Sim
Cimetidina	1 (0,8)	Não
Flunarizina	1 (0,8)	Não
Nimesulida	1 (0,8)	Não
Levonorgestrel	1 (0,8)	Sim

n total = 127

* Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), 2007

A maioria dos medicamentos utilizados (61,1%), indiferente da classe terapêutica, pertencia à RENAME, sendo dispensados aos pacientes na unidade de saúde, perante a apresentação da prescrição médica.

5.2.1 Complexidade da Farmacoterapia

O índice de complexidade da farmacoterapia (ICFT) foi calculado em relação ao tratamento global (todos os medicamentos utilizado pelo paciente) sendo obtido o valor médio de 16,2 (DP=5,7; 3,0-30,0). Na tabela 9 pode ser observado o valor do ICFT global e suas frequências.

TABELA 9 - ICFT GLOBAL E SUAS FREQUÊNCIAS

ICFT GLOBAL	n (%)
1-5	2 (1,6)
6-10	18 (14,2)
11-15	42 (33,0)
16-20	33 (26,0)
>20	32 (25,2)

O ICFT Global refere-se ao índice de complexidade da farmacoterapia calculando tendo em conta todos os medicamentos utilizados pelos pacientes segundo informação de prontuário médico.
n total = 127

O ICFT relativo somente aos medicamentos antidiabéticos obteve a média de 7,6 (DP=3,6; 3,0-19,0), correspondendo a aproximadamente metade (48,8%) do ICFT do tratamento medicamentoso global. Na tabela 10 pode ser observado o valor do ICFT relativo ao tratamento antidiabético e suas frequências.

TABELA 10 - ICFT DO TRATAMENTO ANTIDIABÉTICO E SUAS FREQUÊNCIAS

ICFT ANTIDIABÉTICOS	n (%)
1-5	54 (42,5)
6-10	47 (37,0)
11-15	23 (18,1)
16-20	3 (2,4)

O ICFT do tratamento antidiabético refere-se ao índice de complexidade da farmacoterapia calculando tendo em conta apenas os medicamentos antidiabéticos utilizados pelos pacientes conforme auto-relato e confirmação no prontuário médico.
n total = 127

5.3 ADESÃO TERAPÊUTICA

A adesão ao tratamento farmacológico avaliada pelo teste de Morisky-Green-Levine apontou como não aderentes cerca de metade dos pacientes (52,8%) e como causas principais da não adesão o “esquecer de tomar seus remédios” (33,1%) e “o descuido com a hora de tomar os remédios” (35,4%). A resposta positiva (indicativa de não adesão) à primeira pergunta do teste de Haynes-Sackett apontou como não aderentes cerca de um terço (34,6%) dos pacientes. Na tabela 11 podemos visualizar os resultados obtidos em cada pergunta componente do instrumento de Morisky-Green-Levine e de Haynes-Sackett, assim como também o resultado da adesão ao tratamento farmacológico.

TABELA 11 - RESULTADO DO TESTE DE ADESÃO DE MORISKY-GREEN-LEVINE E HAYNES-SACKETT

QUESTÃO	RESPOSTA	
	POSITIVA	INSTRUMENTO
	(SIM) n(%)*	
Você, às vezes, esquece de tomar seus remédios?	42(33,1)	MORISKY-GREEN- LEVINE
Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?	45 (35,4)	
Quando você se sente bem, você às vezes para de tomar seus remédios?	17 (13,4)	
Algumas vezes se você se sente mal quando toma o remédio, você para de tomar?	15 (11,8)	
Não aderentes Morisky-Green-Levine	67 (52,8)	
A maioria dos pacientes tem dificuldades para tomar todos os seus comprimidos. Você tem dificuldades para tomar todos os seus?	44 (34,6)	HAYNES-SACKETT
Não aderentes Haynes-Sackett	44 (34,6)	

*A resposta positiva a uma questão classifica o paciente como não aderente.

Os pacientes considerados não aderentes pelo teste de Morisky-Green-Levine apresentaram um ICFT médio de 16,6 (DP=5,6) e os aderentes tiveram um ICFT médio de 15,8 (DP=5,9), não havendo diferenças significativas ($p=0,426$) entre a complexidade da farmacoterapia destes pacientes.

O teste de Morisky-Green-Levine apresentou uma correlação significativa com o controle glicêmico indicado pela HbA1c ($p=0,015$; $\rho=0,214$). Pacientes que responderam “sim” às perguntas deste instrumento, portanto não aderentes a terapia farmacológica, apresentaram níveis de HbA1c maiores. Analisando-se cada questão do instrumento, apenas a questão 2 mostrou relação significativa ($p=0,034$) com o resultado da hemoglobina glicada: “Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?”. Na tabela 12 pode-se observar as relações de cada questão do instrumento com a HbA1c.

TABELA 12 - RELAÇÃO DO INSTRUMENTO DE MORISKI-GREEN-LEVINE E HbA1c

QUESTÃO	<i>p</i>	Coeficiente de correlação*	HbA1c	
			Aderente	Não Aderente
Você, às vezes, esquece de tomar seus remédios?	0,284	0,096	7,4 IC95% 7,1-7,6	7,6 IC95% 7,2-8,0
Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?	0,034	0,188	7,3 IC95% 7,0-7,6	7,7 IC95% 7,4-8,1
Quando você se sente bem, você às vezes para de tomar seus remédios?	0,434	0,070	7,4 IC95% 7,2-7,7	7,6 IC95% 7,1-8,1
Algumas vezes se você se sente mal quando toma o remédio, você para de tomar	0,071	0,161	7,4 IC95% 7,2-7,6	7,9 IC95% 7,3-8,6
Geral	0,015	0,214	7,2 IC95% 6,9-7,5	7,7 IC95% 7,4-8,0

* Coeficiente de correlação de Spearman

O uso de plantas medicinais para o tratamento do diabetes foi relatado por um terço dos pacientes (33,9%), sendo que mais da metade (58,1%) destes pacientes apresentaram não adesão ao tratamento farmacoterapêutico, enquanto os que relataram não utilizar plantas medicinais apresentaram taxa de não adesão de 50%, segundo o teste de Morisky-Green-Levine, não havendo diferença significativa em relação à adesão entre estes dois grupos ($p=0,385$).

Em relação às diferenças existentes entre as posologias relatadas pelos pacientes e a encontrada nos prontuários, aproximadamente um terço (29,1%) dos pacientes utilizavam os medicamentos antidiabéticos de maneira diferente da qual o médico havia prescrito, ou seja, eram não aderentes a terapia. Estes pacientes apresentaram uma terapia medicamentosa global significativamente mais complexa quando comparados aos que não apresentaram diferenças entre a posologia prescrita e a utilizada (ICFT=18,2; DP=5,3 vs ICFT=15,4; DP=5,7; $p=0,011$). O teste de Morisky-Green-Levine não identificou estes pacientes como não aderentes a terapia medicamentosa, ou seja, não houve diferença na taxa de adesão terapêutica medida pelo teste de Morisky-Green-Levine entre pacientes que apresentaram discrepância entre a posologia relatada e o prontuário e aqueles que não apresentaram ($p=0,566$).

5.4 COMPLICAÇÕES DO DIABETES

O número médio de complicações relacionadas ao diabetes por paciente, auto-referidas, foi 2,3 (DP=1,5; 0,0-5,0), sendo seis o número máximo de complicações avaliadas pelo instrumento utilizado.

O instrumento Índice de Complicações do Diabetes apontou como complicação mais freqüente, relatada por dois terços (66,1%) dos pacientes, a Doença Vascular Periférica (DVP), seguida da Doença Arterial Coronariana (DAC) e Problemas Relacionados à Visão (PRV), ambas relatadas por 43,3% dos pacientes. A Neuropatia (NRP), incluindo neuropatia periférica e autonômica, foi citada por 40,9% dos pacientes, enquanto a Doença Cerebrovascular (DCV) atingiu 24,4% dos pacientes. A complicação menos freqüente foi Problemas Relacionados aos Pés (PRP) com 10,2%. Na tabela 13 pode-se observar o resultado da freqüência das complicações relacionadas ao diabetes encontradas:

TABELA 13 - PREVALÊNCIA DAS COMPLICAÇÕES DO DIABETES OBTIDAS PELO ICD

COMPLICAÇÃO	FREQUÊNCIA ENCONTRADA n(%)
Doença vascular periférica	84 (66,1)
Doença arterial coronariana	55 (43,3)
Problemas relacionados à visão	55 (43,3)
Neuropatia	52 (40,9)
Doença cerebrovascular	31 (24,4)
Problemas relacionados aos pés	13 (10,2)

Foram realizados correlações entre as complicações avaliadas pelo ICD. A tabela 14 apresenta as correlações encontradas entre os itens que compõem o ICD.

TABELA 14 - CORRELAÇÕES OBTIDAS ENTRE OS ITENS QUE COMPÕEM O ICD

	DAC	DVP	DCV	NRP	PRV	PRP
DAC	1,00	0,29*	0,21*	0,15	0,07	0,07
DVP		1,00	0,17	0,36*	0,12	0,02
DCV			1,00	0,24*	0,13	0,05
NRP				1,00	0,11	0,17
PRV					1,00	0,08
PRP						1,00

Teste de correlação de Spearman; *p<0,05

DAC=doença arterial coronariana; DVP=doença vascular periférica; DCV=doença cérebro-vascular; NRP=neuropatia; PRV=problemas relacionados à visão; PRP=problemas relacionados aos pés

A DAC apresentou correlação significativa com a DVP e DCV; enquanto a neuropatia apresentou correlações significativas com a DVP e DCV; as demais complicações relacionadas ao diabetes não apresentaram correlações significativas.

5.5 CONTROLE GLICÊMICO

Foram realizadas análises em relação a dois pontos de corte da hemoglobina glicada: uma seguindo as recomendações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2007) em que os níveis de hemoglobina glicada devem ficar abaixo de 6,5%, em que foi verificado que apenas 17,3% dos pacientes apresentavam controle glicêmico adequado; e outra levando em consideração as recomendações da American Diabetes Association (2008) que utiliza como valor de referência HbA1c <7,0%, em que verificou-se que aproximadamente metade (47,2%) dos pacientes apresentavam um controle glicêmico adequado.

O controle glicêmico, avaliado pelo exame de glicemia de jejum, demonstrou que apenas um terço (27,6%) dos pacientes apresentavam níveis glicêmicos adequados (<110mg/dl) ou 4,2% quando considerado como valor ideal glicemia de jejum <100mg/dl (o valor de GJ<100mg/dl é uma valor referente a diagnóstico, mais rígido, ainda não oficializado pela OMS) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007). Podemos verificar na tabela 15 os resultados referentes ao controle glicêmico.

TABELA 15 - CONTROLE GLICÊMICO DOS PACIENTES PARTICIPANTES DO ESTUDO

PARÂMETRO	REFERÊNCIA	Paciente Controlados n (%)
Glicemia Jejum	< 100mg/dl	18 (4,2)
	< 110mg/dl*	35 (27,6)
HbA1c	< 6,5%*	22 (17,3)
	< 7,0 %**	60 (47,2)

n total = 127

* Metas de controle glicêmico segundo SBD (2007). **Metas de controle glicêmico segundo ADA (2008). O valor de glicemia de jejum < 100mg/dl é um valor referente a diagnóstico do DM, mais rígido, ainda não oficializado pela OMS.

Foram realizadas análises de regressão linear múltipla (RLM) com o intuito de investigar quais as variáveis independentes interferiam ($p < 0,05$) nos valores de hemoglobina glicada. Nessa análise o coeficiente de regressão (beta) reflete a mudança na variável dependente (HbA1c) sofrida pela interferência de cada constante. Podemos verificar na tabela 16 os resultados da RLM para a HbA1c.

TABELA 16 - FATORES PREDITORES PARA DESFECHOS DE HbA1c

	HbA1c	
	BETA	p
Glicemia de jejum	0,658	0,000
ICFT antidiabéticos	0,386	0,000
IMC	0,257	0,013
Idade	0,154	0,015
Adesão (Teste de Moriski-Green-Levine)	-0,138	0,012
Raça	-0,163	0,003
HAS	-0,182	0,002
CA	-0,193	0,044
Nº antidiabéticos	-0,240	0,007

Beta padronizado; p=significância; IMC= Índice de Massa Corporal; CA=Circunferência Abdominal; HAS=Hipertensão Arterial Sistêmica; ICFT Antidiabéticos=Índice da Complexidade da Farmacoterapia Antidiabética

Em relação à hemoglobina glicada pacientes negros apresentaram níveis mais altos de HbA1c apresentando média de 8,1% (DP=1,4; IC95% 7,5-8,8). Em

pardos a média foi de 7,4% (DP=1,2; IC95% 7,0-7,8), em brancos 7,3% (DP=1,1; IC95% 7,0-7,5) e amarelos 8,7% (DP=1,2; IC95% -2,1-19,3).

O aumento do número de medicamentos antidiabéticos utilizados pelos pacientes estava relacionado ($p=0,001$, $\rho=0,299$) com aumento nos valores dos resultados de hemoglobina glicada e glicemia de jejum: pacientes que utilizavam um medicamento antidiabético possuíam hemoglobina glicada média de 7,2% (DP=1,1; IC95% 6,9-7,4) e glicemia de jejum 128,5mg/dl (DP=30,0; IC95% 121,5-135,5), os que utilizavam dois medicamentos apresentaram média de hemoglobina glicada de 7,7% (DP=1,2; IC95% 7,6-8,0) e glicemia de jejum 145,0 (DP=39,9; IC95% 133,9-156,9) e nos que utilizavam três medicamentos a média da hemoglobina glicada aumentava para 9,0% (DP=0,8; IC95% 8,0-10,0) e glicemia de jejum 179,6 (DP=27,8; IC95% 145,1-214,1).

Pacientes não aderentes a terapia medicamentosa, segundo o teste de Morisky-Green-Levine, apresentaram média de hemoglobina glicada mais elevada (7,7%; DP=1,2; IC95% 7,4-8,0) do que pacientes aderentes (7,2%; DP=1,1; IC95% 6,9-7,5) ($p=0,016$) (OR=2,35; IC95% 1,2-4,8). Os valores de hemoglobina glicada relativos a resposta positiva (não adesão) a cada questão do teste de Morisky-Green-Levine podem ser visualizados na tabela 17.

TABELA 17 - VALORES DE HEMOGLOBINA GLICADA EM RELAÇÃO A NÃO ADESÃO INDICADA POR CADA QUESTÃO DO TESTE DE MORISKY-GREEN-LEVINE

QUESTÃO	HEMOGLOBINA GLICADA		
	MÉDIA	IC 95%	MIN-MAX
Você, às vezes, esquece de tomar seus remédios?	7,6	7,2-8,0	5,7-10,3
Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?	7,7	7,4-8,1	5,7-10,3
Quando você se sente bem, você às vezes para de tomar seus remédios?	7,6	7,1-8,1	6,5-9,8
Algumas vezes se você se sente mal quando toma o remédio, você para de tomar?	7,9	7,3-8,6	6,3-10,3

O aumento do ICFT está relacionado com as diferenças de posologia (pacientes utilizam o medicamento de maneira diferente da orientação médica) ($p=0,011$) e estas diferenças na posologia estão relacionadas a níveis mais elevados

de hemoglobina glicada ($p=0,000$). Pacientes que apresentaram diferenças na posologia tinham hemoglobina glicada média de 8,1 (DP=1,2; IC95% 7,7-8,5) enquanto pacientes que não apresentaram diferenças na posologia tinham hemoglobina glicada média 7,2 (DP=1,1; IC95% 7,0-7,4).

Em relação ao controle glicêmico, avaliado pelos resultados de glicemia de jejum, a mesma análise de regressão linear múltipla foi realizada, onde foi encontrado como única variável independente relacionada a HbA1c (BETA=0,718; $p=0,000$).

5.6 QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), tanto genérica (medida pelo Perfil de Saúde de Nottingham - PSN) quanto específica (medida pelo DQOL-Brasil), foram avaliadas por domínios e escore geral.

A média da QVRS, medida pelo escore total do PSN, numa escala de 0 a 100, foi de 67,7 (DP=21,0; IC95% 63,9-71,3), sendo as médias dos domínios bastante próximas, como se pode visualizar na tabela 18.

TABELA 18 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA PELO INSTRUMENTO PERFIL DE SAÚDE DE NOTTINGHAM

Domínio	MÉDIA	IC 95%	(DP)
Nível de energia	64,8	58,2 - 71,5	37,9
Dor	61,6	56,0 - 67,3	32,1
Reações emocionais	68,7	64,1 - 73,3	26,3
Sono	68,7	62,7 - 74,6	33,9
Interação social	78,3	74,2 - 82,4	23,2
Habilidades físicas	66,3	62,0 - 70,7	24,6
PSN escore geral	67,6	64,0 - 71,3	21,0

Os resultados são apresentados numa escala 0-100, sendo 100 correspondente à melhor pontuação de qualidade de vida possível.

Foram realizadas análises de regressão linear múltipla (RLM) com o intuito de investigar que variáveis independentes interferiam ($p<0,05$) nos valores de QVRS apontados pelo escore geral do PSN, os resultados obtidos estão na tabela 19.

TABELA 19 - RESULTADOS DA REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA PARA ESCORE GERAL DO PSN

	ESCORE GERAL DO PSN	
	BETA	p
DQOL Escore Geral	0,338	0,000
Estado civil	0,221	0,003
Sexo	0,181	0,008
Anos de estudo	0,174	0,012
Não-Adesão (Haynes-Sackett)	-0,142	0,035
DVP	-0,189	0,008
DAC	-0,201	0,005
DCV	-0,208	0,003

DAC=doença arterial coronariana; DCV=doença cerebrovascular; DVP=doença vascular periférica;

Pacientes casados e viúvos apresentaram melhores níveis de QVRS global. O sexo masculino e níveis mais elevados de escolaridade também estiveram relacionados a maiores níveis de QVRS, revelados pelo PSN.

A baixa adesão (teste de Haynes-Sackett) e as complicações do diabetes (doença vascular periférica, doença arterial coronariana e doença cerebrovascular) relacionaram-se a piores níveis de QVRS.

A correlação entre o escore geral do PSN e os resultados de hemoglobina glicada controlada e não controlada (controlada = HbA1c<6,5%) não foram significativos ($p=0,416$), mas a média do PSN para pacientes não controlados foi menor (61,2) do que a média para pacientes com HbA1c controlada (77,6). Quando considerado como ponto de controle HbA1c<7,0% a significância aumenta ($p=0,091$) e o resultado do escore geral do PSN continua apontando uma média menor (58,8) para pacientes não controlados em relação à pacientes controlados (69,8). Pacientes idosos (≥ 65 anos), avaliados pelo PSN, apresentaram média superior (71,9; DP=17,9), porém não significativa, de QVRS quando comparados com pacientes não idosos (64,4; DP=22,7) ($p=0,094$).

O DQOL apresentou uma média de 75,7 (DP=10,8; IC95% 73,8-77,6) em relação ao escore geral, numa escala de 0 a 100. Podemos observar na tabela 20 o escore geral como também os escores atribuídos a cada domínio.

TABELA 20 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA PELO INSTRUMENTO DQOL-Brasil

DOMINIO	MÉDIA	IC 95%	DP
Satisfação	64,6	62,3 - 66,9	13,1
Impacto	77,8	75,2 - 80,4	14,6
Preocupações sociais e vocacionais	95,5	93,7 - 97,3	10,3
Preocupações relacionadas ao diabetes	77,4	73,9 - 80,9	19,7
Geral	75,7	73,8 - 77,6	10,8

Os resultados são apresentados numa escala 0-100, sendo 100 correspondente à melhor pontuação de qualidade de vida possível.

As análises de regressão linear múltipla (RLM) apontaram como significantes ($p < 0,05$) as relações do resultado geral do DQOL com as variáveis independentes: idade, neuropatia, problemas da visão e escore geral do PSN, demonstradas na tabela 21.

TABELA 21 - RESULTADOS DA REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA PARA ESCORE GERAL DO DQOL-Brasil

	ESCORE GERAL DO DQOL	
	BETA	p
Idade	0,295	0,000
Neuropatia	-0,189	0,013
Problemas relacionados à visão	-0,189	0,016
PSN escore geral	0,408	0,000

DAC=doença arterial coronariana; DCV=doença cerebrovascular; DVP=doença vascular periférica;

Pacientes idosos (≥ 65 anos), avaliados pelo DQOL, apresentaram média superior (79,2; DP=8,9) de QVRS quando comparados com pacientes não idosos (73,0; DP=11,4).

As complicações relacionadas ao diabetes, neuropatia ($\beta = -0,189$, $p=0,013$) e problemas relacionados à visão ($\beta = -0,189$, $p=0,016$) correlacionaram-se com piores níveis de qualidade de vida relacionada à saúde indicadas pelo DQOL.

A relação entre o escore geral do DQOL e os resultados de hemoglobina glicada controlada e não controlada (controlada = $HbA1c < 6,5\%$) foram não significativos ($p=0,058$), sendo a média do DQOL para pacientes não controlados menor (61,2) do que a média para pacientes com $HbA1c$ controlada (77,6). Quando

considerado como ponto de controle $HbA1c < 7,0\%$ a relação entre controle glicêmico (apontado pela $HbA1c$) e o resultado do escore geral do DQOL torna-se significativo ($p=0,006$), apontando uma média menor (55,5) para pacientes não controlados em relação à pacientes controlados (73,5).

5.6.1 Validade Concorrente do DQOL-Brasil: Comparação com Perfil de Saúde de Nottingham

Os dois testes utilizados para avaliação da QVRS apresentaram correlação significativa ($\rho=0,503$; $p=0,000$). O domínio “preocupações sociais e vocacionais” do DQOL não apresentou nenhuma correlação significativa com os domínios do PSN, entretanto apresentou correlação com o escore geral do PSN ($p=0,036$; $\rho=0,685$). Todos os domínios do DQOL com exceção do já citado “preocupações sociais e vocacionais” e da relação entre “DQOL impacto” e o domínio “interação social” do PSN, apresentaram correlações significativas. O escore geral do PSN apresentou relação significativa ($p<0,05$) com todos os domínios do DQOL, assim como também o escore geral do DQOL apresentou relação significativa ($p<0,05$) com todos os domínios do PSN. Na tabela 22 pode-se observar o grau de significância e correlação entre os dois instrumentos assim como também entre seus diferentes domínios.

TABELA 22 - CORRELAÇÃO ENTRE OS DOMÍNIOS DO DQOL-Brasil E PSN

	DQOL ESCORE GERAL	DQOL SATISFAÇÃO	DQOL IMPACTO	DQOL PREOCUPAÇÕES SOCIAIS VOCACIONAIS	DQOL PREOCUPAÇÕES RELACIONADAS AO DIABETES
PSN ESCORE GERAL	rho =0,503 p=0,000(*)	rho =0,376 p=0,000(*)	rho =0,478 p=0,000(*)	rho =0,685 p=0,036(*)	rho =0,361 p=0,000(*)
PSN NÍVEL DE ENERGIA	rho=0,436 p=0,000(*)	rho =0,264 p=0,003(*)	rho =0,427 p=0,000(*)	rho =0,141 p=0,115	rho=0,347 p=0,000(*)
PSN DOR	rho=0,357 p=0,000(*)	rho =0,242 p=0,006(*)	rho =0,358 p=0,000(*)	rho=0,160 p=0,858	rho =0,237 p=0,007(*)
PSN REAÇÕES EMOCIONAIS	rho=0,514 p=0,000(*)	rho =0,418 p=0,000(*)	rho =0,452 p=0,000(*)	rho =0,088 p=0,325	rho =0,358 p=0,000(*)
PSN SONO	rho =0,363 p=0,000(*)	rho =0,285 p=0,001(*)	rho =0,389 p=0,000(*)	rho =0,006 p=0,950	rho =0,214 p=0,016(*)
PSN INTERAÇÃO SOCIAL	rho =0,238 p=0,007(*)	rho =0,238 p=0,007(*)	rho=0,122 p=0,171	rho =0,112 p=0,211	rho =0,191 p=0,032(*)
PSN HABILIDADES FÍSICAS	rho=0,330 p=0,000(*)	rho =0,220 p=0,013(*)	rho =0,367 p=0,000(*)	rho =-0,680 p=0,450	rho =0,245 p=0,006(*)

(*)p<0,05; rho=Coeficiente de correlação de Spearman

PSN=Perfil de Saúde de Nottingham.

Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 PERFIL DA POPULAÇÃO

Os pacientes participantes da pesquisa apresentaram média de idade 61,1 anos (DP=11,2; 35-86 anos), próxima a média de idade de pacientes participantes de outros estudos de QVRS, com pacientes diabéticos tipo 2, como o de Wexler *et al.* (média 66 anos de idade) e o estudo UKPDS 37 (média de 62 anos de idade), sendo possivelmente um reflexo das características da doença: surgimento tardio (após os 40 anos de idade) (WEXLER *et al.*, 2006; UKPDS-37, 1999; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

O tempo médio de escolaridade dos pacientes, quatro anos de estudos formais (DP=3,9; 0-20), reflete as características do local de realização da pesquisa. Outros estudos de avaliação da QVRS possuíam pacientes com escolaridade maior, como os de Wexler *et al.*, em que 78% dos paciente tinham ensino médio ou superior completos; e Lalonde *et al.* em seu estudo sobre QVRS em pacientes cardíacos com dislipidemia e hipertensão, onde não ocorreu a participação de pacientes com grau de escolaridade menor que o ensino médio. Entretanto Youssef, em um estudo desenvolvido no Egito, teve expressiva participação (40,2%) de pacientes sem estudo formal (WEXLER *et al.*, 2006; LALONDE *et al.*, 2004; YOUSSEF; MOUBARAK; KAMEL, 2005).

O IMC médio de 29,7 kg/m² (DP=5,4; 18- 45), a frequência de 83,5% dos pacientes com sobrepeso ou obesidade; e 30,6% dos homens e apenas 8,8% das mulheres apresentando CA dentro da faixa limítrofe (≤ 102 cm e ≤ 88 cm, respectivamente), refletem os dados observados mundialmente da relação do sobrepeso/obesidade com o diabetes mellitus tipo 2 .O excesso de peso (índice de massa corpórea ≥ 25 kg/m²), e o acúmulo de gordura na região abdominal, estão associados a um maior risco de doença aterosclerótica e resistência à insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2007). Além disso, o estudo de Framingham mostrou a correlação direta do IMC com a doença coronariana (HUBERT *et al.*, 1983).

A medida da circunferência abdominal é um marcador de risco para alterações metabólicas independente do índice de massa corpórea. O risco

aumentado é representado por medidas superiores a 88cm em mulheres e 102cm nos homens (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

A hipertensão arterial, presente em 85% dos pacientes, juntamente com a hiperglicemia sustentada, dislipidemia (51,2% dos pacientes) e fatores genéticos, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento e progressão de complicações microvasculares, particularmente a nefropatia (RODRIGUES *et al.*, 2005).

Estes resultados chamam a atenção para o diagnóstico da síndrome metabólica, por ser esta, resultado da combinação das patologias principais (diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade central) apresentadas pelos pacientes deste estudo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

6.2 PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO

Os medicamentos utilizados pelos pacientes eram em sua grande maioria, pertencentes à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e dispensados na presença da prescrição médica, sem custos para o paciente.

Segundo as recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (2007) em suas diretrizes, o tratamento farmacológico do DM2, na fase 1 (inicial) da doença, deve ser realizado utilizando medicamentos que não aumentam a secreção de insulina, como metformina, rosiglitazona, pioglitazona, acarbose, sitagliptina e vildagliptina; na fase 2 do DM2, em que ocorre diminuição da secreção de insulina, deve se utilizar um secretagogo, como glibenclamida, repaglinida, nateglinida, sitagliptina e vildagliptina, ou associações de fármacos; na fase 3, onde ocorre perda da secreção de insulina, deve-se associar aos antidiabéticos orais e uma injeção de insulina de depósito antes de dormir; e enfim na fase 4, quando é clara a insulinopenia, o paciente necessitará de uma ou duas aplicações de insulina de depósito, combinadas com insulina rápida.

As recomendações da SBD foram percebidas no padrão da farmacoterapia antidiabética utilizada pelos pacientes: 74,8% dos pacientes utilizavam a metformina, sugerida para a fase 1; a glibenclamida, que é um dos fármacos recomendados para serem utilizados na fase 2, era utilizada por um grupo menor de pacientes (54,3%); a insulina de depósito (NPH), indicada para a fase 3, apresentou uma frequência de

13,4%, e a insulina R, fármaco recomendado para a fase 4, era utilizada por apenas 2,4% dos pacientes.

A deterioração progressiva do controle glicêmico faz com que a maioria dos pacientes, ao longo do tempo, necessite de terapia com múltiplas drogas para a manutenção do controle glicêmico (TURNER *et al.*, 1999). As associações entre metformina e glibenclamida, relatadas por um terço dos pacientes e de metformina com insulina NPH foram também as mais relatadas em um estudo realizado em uma Unidade de Saúde de Ribeirão Preto (19,2% e 5,4% respectivamente) (PEREIRA *et al.*, 2005).

Os objetivos do tratamento do DM2 devem incluir também, o controle dos transtornos associados à doença (hipertensão, dislipidemia, obesidade), além da detecção das complicações específicas do diabetes. O tratamento da hipertensão arterial é particularmente importante para os pacientes diabéticos tanto para a prevenção da doença cardiovascular quanto para minimizar a progressão da doença renal e da retinopatia diabética. Muitas vezes, para manter os valores de pressão arterial abaixo de 130/80mmHg, é necessária a utilização de duas ou três diferentes drogas anti-hipertensivas, como β bloqueadores, diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos canais de cálcio e antagonistas dos receptores da angiotensina II, sendo estes os mais efetivos para a diminuição da hipertensão em pacientes portadores de DM2 (STUMVOLL; GOLDSTEIN; VON HAEFTEN, 2005).

A maioria (58,3%) dos pacientes utilizava como fármaco anti-hipertensivo um inibidor da ECA, o captopril, e segundo mais utilizado (52,8%) foi a hidroclorotiazida, um diurético; sendo a associação de ambos a mais freqüente (38,6%) entre os pacientes. Segundo as recomendações da SBD (2007), o arsenal para o controle da hipertensão arterial em pacientes diabéticos tipo 2, inclui: diuréticos tiazídicos, inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio e β bloqueadores, com recomendação para o início de utilização em todos os indivíduos diabéticos com pressão arterial acima de 130/80mmHg, por serem considerados pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares.

Aproximadamente dois terços dos pacientes (65,4%) utilizavam o AAS de forma contínua. O ácido acetilsalicílico (AAS) é um fármaco de grande relevância

para os pacientes diabéticos, pois estudos como o US Physician Health Study, demonstraram que a utilização desta droga, como prevenção primária em diabéticos, reduziu em 44% o risco de infarto do miocárdio (STEERING COMMITTEE OF THE PHYSICIAN'S HEALTH STUDY RESEARCH GROUP, 1989).

A utilização de fármacos para o controle da obesidade, apesar de grande parte dos pacientes (83,5%) apresentarem sobrepeso ou obesidade ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) foi pouco relatada (0,8%), entretanto este é um dos fatores de risco modificáveis para o DM2 e que merecem atenção (LYRA *et al.*, 2006).

A média de medicamentos (farmacoterapia global) utilizados por paciente (4,2; DP=1,4; IC95% 4,0-4,5), é similar a outro estudo realizado com pacientes diabéticos em Curitiba onde a média de medicamentos utilizados foi de 4,5 (DP=2,5) (MELCHIORS; CORRER; FERNÁNDEZ-LLIMOS, 2007).

O índice de complexidade da farmacoterapia (ICFT), em relação ao tratamento global (todos os medicamentos utilizado pelo paciente), obtido foi 16,2 (DP=5,7; 3,0-30,0), e o ICFT relativo somente aos medicamentos antidiabéticos, apresentou média de 7,6 (DP=3,6; 3,0-19,0), resultados próximos ao estudo feito para a tradução e validação para o português do instrumento original (Medication Regimen Complexity Index), onde foi obtido ICFT total igual a 15,7 (DP=8,36) para a farmacoterapia global (MELCHIORS; CORRER; FERNÁNDEZ-LLIMOS, 2007).

6.3 ADESÃO TERAPÊUTICA

Os testes indiretos para a avaliação da adesão, Morisky-Green-Levine e Haynes-Sackett, utilizados nesta pesquisa, apresentam como principais vantagens serem simples, rápidos e econômicos. Entretanto, como não existem testes que contemplem todos os aspectos relacionados à adesão, eles apresentam desvantagens como superestimar ou subestimar a adesão (GARCIA PEREZ *et al.*, 2000).

O teste de Morisky-Green-Levine apontou como não aderentes a terapia medicamentosa metade dos pacientes (52,8%) participantes da pesquisa, resultado semelhante ao estudo sobre adesão a farmacoterapia em pacientes diabéticos tipo 2 de Hertz, Unger e Lustik, realizado com 6090 pacientes diabéticos que demonstrou

uma não adesão de 46,2% dos pacientes ao tratamento medicamentoso (HERTZ; UNGER; LUSTIK, 2005).

Em relação às quatro questões do teste, as duas que apresentaram menores percentuais de atitudes negativas foram “quando você se sente bem, você às vezes para de tomar seus remédios?” (13,4%) e “algumas vezes se você se sente mal quando toma o remédio, você para de tomar?” (11,8%); as questões que apresentaram maiores percentuais de atitudes negativas foram “você, às vezes, esquece de tomar seus remédios?” (33,1%) e “você é descuidado com a hora de tomar seus remédios” (35,4%), sendo esta última a única que associou-se de modo significativo ($p=0,034$) ao controle ou não da HbA1c. Estes resultados são semelhantes aos encontrados por Strelec, Pierin e Mion em um estudo sobre o controle da hipertensão arterial, o qual também indicou a questão dois como a única com correlação significativa em relação ao controle ou não da pressão arterial (STRELEC; PIERIN; MION, 2003).

O teste de Haynes-Sackett apontou como não aderentes uma proporção menor de pacientes (34,6%) em relação ao teste de Morisky-Green-Levine. Isto pode estar relacionado com a amplitude do questionamento feito “A maioria dos pacientes tem dificuldades para tomar todos os seus comprimidos. Você tem dificuldades para tomar todos os seus?”, não especificando, como Morisky, aspectos relativos à utilização dos medicamentos.

O aumento da complexidade da farmacoterapia relacionou-se com as diferenças de posologia encontradas referentes à utilização dos medicamentos, ($p=0,011$). Um terço (29,1%) dos pacientes utilizavam os medicamentos antidiabéticos de maneira diferente da qual o médico havia prescrito.

Quando avaliadas exclusivamente as informações fornecidas pelo paciente e suas respostas ao teste de Morisky-Green-Levine não é encontrada relação do aumento do ICFT com a adesão ao tratamento, pois os pacientes não aderentes indicados pelo teste de Morisky-Green-Levine, apresentaram um ICFT médio de 16,6 (DP=5,6) e os aderentes tiveram um ICFT médio de 15,8 (DP=5,9), não havendo diferenças significativas ($p>0,05$) entre a complexidade da farmacoterapia destes pacientes.

Este resultado da não diferença significativa do ICFT entre aderentes e não aderentes é falso, pois os pacientes que apresentaram diferenças de posologia não

tinham consciência que estavam utilizando o medicamento de maneira diversa da que o médico havia prescrito, apresentando um falso resultado de adesão (respondeu negativamente às questões do teste de adesão, o que o caracterizava como aderente). O paciente respondeu às questões considerando seu entendimento de como utilizar o medicamento, que estava errado perante a prescrição médica, o que foi verificado em momento posterior em consulta ao prontuário, caracterizando desta forma a não adesão no sentido literal da palavra, relacionada ao aumento do ICFT.

As diferenças encontradas, em consulta aos prontuários, em relação à forma como os medicamentos antidiabéticos foram prescritos para serem utilizados e a forma como os pacientes utilizavam (diferenças na posologia), relativas a um terço dos pacientes (29,1%), apresentaram relação significativa ($p=0,011$) com o ICFT, não sendo estes pacientes identificados como não aderentes a terapia pelo teste de Morisky-Green-Levine. Estes dados nos indicam que a terapia de maior complexidade (mais doses, instruções de como tomar) dificultava o entendimento, provocando divergências entre a instrução original do prescritor e a forma de utilização pelo paciente.

O uso de plantas medicinais não teve relação significativa com a adesão ao tratamento ($p>0,05$), indicando que os pacientes não substituíam os medicamentos prescritos pela utilização de plantas medicinais para o controle do diabetes.

6.4 COMPLICAÇÕES DO DIABETES

O número médio de complicações relacionadas aos diabetes encontradas por paciente (2,3; DP=1,5) foi próxima a média encontrada no estudo original de validação do ICD, que avaliou as complicações relacionadas ao diabetes em 419 pacientes e obteve uma média de 1,8 (DP=1,4) complicações por pacientes (FINCKE *et al.*, 2005).

Foi realizado, a exemplo do estudo original de Fincke *et al* (2005), correlações entre as complicações do diabetes avaliadas. As correlações entre DAC e DVP obtidas ($\rho=0,29$) foram bastante próximas as obtidas ($\rho=0,28$) por Fincke *et al.*, assim como também PRV e PRP que obtiveram a mesma correlação. As

demais obedeceram ao mesmo padrão de relação, por exemplo, a correlação de DCV com DAC foi superior a correlação de DCV com DVP em ambos os estudos; entretanto algumas complicações não encontraram o mesmo padrão de correlação, como PRV e PRP. Neste estudo foi encontrada uma maior correlação entre PRV, DVP e DCV do que PRV com DAC e NRP, resultados de Finck *et al.*. Também o resultado da correlação entre PRP e DVP foi diverso do encontrado pelo estudo original.

As correlações obtidas pelo teste de Spearman foram próximas as correlações obtidas no estudo original, mostrando relações significativas entre as complicações macrovasculares: doença arterial coronariana com a doença vascular periférica ($\rho=0,29$) e doença cérebro-vascular ($\rho=0,21$).

A neuropatia correlacionou-se significativamente a doença vascular periférica ($\rho=0,36$) e doença cérebro-vascular ($\rho=0,24$), também foi a complicação com maior correlação com os problemas relacionados aos pés (0,17), isto é justificado porque o sistema nervoso periférico e autônomo tem importante papel no controle da função microvascular. Os mecanismos neurogênicos que regulam a micro circulação estão relacionados a aspectos funcionais e metabólicos, como distribuição do fluxo sanguíneo, manutenção da temperatura e pressão arterial, sendo que na periferia, a função mais importante em relação à neuropatia é a regulação do fluxo da comunicação arteriovenosa (DE LUCCIA, 2003).

Os problemas relacionados à visão apresentaram maior correlação com doença cérebro-vascular ($\rho=0,13$), seguida da correlação com doença vascular periférica ($\rho=0,12$) e neuropatia ($\rho=0,11$), estes dois últimos fatores podem estar associados ao processo de hipóxia tecidual e perda da auto-regulação dos vasos retinianos, o que pode originar a retinopatia (ESTEVES *et al.*, 2008). A doença cérebro-vascular, avaliada por histórico pessoal de acidente vascular cerebral (AVC) ou sintomas de ataque isquêmico transitório (AIT), relaciona-se tradicionalmente a hipertensão arterial, e o aumento dos níveis pressóricos é um importante fator de risco independente para o desenvolvimento e a progressão da retinopatia diabética (ESTEVES *et al.*, 2008).

Os problemas relacionados aos pés correlacionaram-se principalmente com neuropatia ($\rho=0,17$), mas apresentaram baixa correlação com a doença vascular periférica. A neuropatia sensitivo motora é considerada como o fator mais

importante relacionado ao desenvolvimento de úlceras nos pés (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001). A prevalência de doença vascular periférica relatada por dois terços (66,1%) dos pacientes apresentou baixa correlação ($\rho=0,02$) com os problemas relacionados aos pés, apesar de ser considerado como um fator importante para o desenvolvimento de úlceras nos pés (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001).

6.5 CONTROLE GLICÊMICO

O controle glicêmico, avaliado pelo exame de glicemia de jejum, demonstrou que apenas um terço (27,6%) dos pacientes apresentavam níveis glicêmicos adequados (glicemia de jejum $<110\text{mg/dl}$). Este resultado é bastante próximo ao encontrado em um estudo sobre controle glicêmico realizado na América Latina, em que apenas 22% dos pacientes possuíam glicemia de jejum $<110\text{mg/dl}$ (LOPEZ *et al.*, 2007). Entretanto os resultados deste exame, quando avaliados isoladamente, não são representativos do controle glicêmico, pois refletem os níveis de glicose sanguínea apenas do momento da realização do teste, devendo-se para uma avaliação mais global e clinicamente fundamentada, levar em conta os resultados do teste de hemoglobina glicada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

Os dois pontos de corte em relação à hemoglobina glicada, um seguindo as recomendações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2007) em que os níveis de hemoglobina glicada devem ficar abaixo de 6,5%, em que foi verificado que apenas 17,3% dos pacientes apresentavam controle glicêmico adequado; e outro levando em consideração as recomendações da American Diabetes Association (2008) que utiliza como valor de referência $\text{HbA1c} <7,0\%$, em que foi verificado que aproximadamente metade (47,2%) dos pacientes apresentavam um controle glicêmico adequado, indicam que parâmetros mais rigorosos para o controle da glicemia exigirão mais atenção e esforços das equipes de saúde. Um estudo conduzido pelo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III e NHANES 1999-2000) demonstrou que cerca de 37% dos adultos com diabetes diagnosticada possuem controle glicêmico adequado ($\text{HbA1c} <7,0\%$) (KORO *et al.*; 2004). Um estudo realizado na América Latina, considerando como controlados

pacientes com HbA1c <7,0%, demonstrou que 43,2% dos pacientes apresentavam controle glicêmico (LOPEZ *et al.*, 2007). Em relação ao Brasil, um estudo multicêntrico recente, com pacientes diabéticos tipo 2, demonstrou que 42,8% das mulheres e 50,9% dos homens possuíam controle glicêmico adequado (HbA1c <7,0%) (GOMES *et al.*, 2006).

As variáveis independentes que interferiam ($p < 0,05$) nos valores de hemoglobina glicada evidenciada pelas análises de regressão linear múltipla (RLM) foram idade, raça, IMC, circunferência abdominal, hipertensão arterial, número de medicamentos antidiabéticos utilizados, complexidade da farmacoterapia, adesão ao tratamento (teste de Morisky-Green-Levine) e glicemia de jejum.

As relações de maiores níveis de HbA1c com o aumento da idade ($p = 0,015$; $\beta = 0,154$) são conhecidos e fazem parte da história natural da doença, podendo estar relacionados à diminuição da função das células beta pancreáticas e conseqüentemente à diminuição da produção de insulina.

A obesidade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2. A relação ($p = 0,013$; $\beta = 0,257$), encontrada nesta pesquisa e já evidenciada por outros estudos, do aumento dos níveis de hemoglobina glicada com o IMC mais elevado, estão relacionados ao aumento do tecido adiposo e conseqüente resistência à insulina, o que induz a níveis glicêmicos mais elevados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2003).

O aumento da circunferência abdominal não se relacionou com um pior controle glicêmico, este dado aparentemente contraditório, encontrou fundamento em outras pesquisas em que o aumento da circunferência abdominal, relacionado a um aumento da gordura abdominal, é considerado um indicador razoável apenas nos pacientes mais jovens, não sendo tão evidente em pacientes idosos, predominantes nesta pesquisa (OLINTO *et al.*, 2003; CASTRO; MATOS; GOMES, 2006).

A maior complexidade da farmacoterapia global em que o ICFT mais elevado (mais doses, instruções de como utilizar os medicamentos), correlacionou-se com divergências entre a instrução original do prescritor e a forma de utilização pelo paciente (diferenças de posologia), levou a valores mais elevados de HbA1c em relação à pacientes que não apresentavam diferenças na posologia (8,1; DP=1,2;

IC95% 7,7-8,5 vs 7,2; DP=1,1; IC95% 7,0-7,4). Deste modo é percebido que maiores índices de complexidade da farmacoterapia influenciam negativamente a adesão ao tratamento, levando ao descontrole glicêmico.

Níveis mais elevados de hemoglobina glicada também se relacionaram com a menor adesão ao tratamento antidiabético indicada pelo teste de Morisky-Green-Levine ($p=0,012$, $\beta=-0,138$), onde a análise estatística demonstrou que os pacientes que não utilizavam o medicamento no horário correto apresentavam maiores níveis de HbA1c ($p=0,034$).

A utilização de medicamentos antidiabéticos está relacionada a horários determinados devido aos seus diversos mecanismos de ação como aumento da secreção de insulina, retardo da absorção de carboidratos e sua relação com a alimentação. A não utilização dos medicamentos no horário correto é considerada fator de não adesão pelo teste de Morisky-Green-Levine e entre as quatro questões do teste foi esta que se relacionou significativamente com maiores níveis de hemoglobina glicada ($p=0,034$).

Em um estudo com pacientes hipertensos (patologia similarmente crônica que requer a utilização dos medicamentos em horários específicos) Strelec, Pierin e Mion, utilizando como instrumento para avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo o teste de Morisky-Green-Levine, encontraram a mesma relação: a questão que apresentava correlação significativa com o controle da hipertensão era “Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?” (STRELEC; PIERIN; MION, 2003).

A regressão linear múltipla também indicou que a glicemia de jejum mais elevada ($p=0,000$; $\beta=0,658$) está relacionada a um aumento dos níveis de HbA1c, este resultado é esperado devido aos níveis de hemoglobina glicada serem dependentes dos níveis de glicemia do indivíduo.

A utilização de um número maior de medicamentos antidiabéticos relacionou-se com um pior controle glicêmico ($p=0,007$; $\beta=-0,240$), possivelmente em função da evolução da doença requerer a inclusão de novos fármacos para atingir o controle glicêmico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007). O aumento do número de medicamentos antidiabéticos utilizados também está relacionado a uma maior complexidade da farmacoterapia, que

apresentou correlação com a não adesão e aumento dos níveis de hemoglobina glicada,

A presença de hipertensão arterial apresentou correlação com maiores níveis de HbA1c ($p=0,002$; $\beta=-0,182$). Resultados encontrados na literatura, correlacionam a hipertensão ao pobre controle glicêmico crônico devido a este se relacionar com complicações macro e microvasculares, levando a aterosclerose e a danos aos rins causando e conseqüentemente hipertensão arterial (STANDL, 1999; SILVA *et al.*; 2008).

A mesma análise de regressão linear múltipla foi realizada para os resultados de glicemia de jejum, onde foi encontrado como única variável independente relacionada os resultados de hemoglobina glicada ($BETA=0,718$; $p=0,000$), confirmando a correlação entre o aumento da glicemia de jejum e o aumento dos níveis de hemoglobina glicada.

Os resultados dos exames de glicemia de jejum, apesar de estarem relacionados a níveis mais elevados de hemoglobina glicada, não se correlacionaram com as mesmas variáveis da hemoglobina glicada, este fato resulta das características do exame de glicemia de jejum indicar a situação momentânea da glicemia e não o resultado de um controle glicêmico amplo, como os níveis de hemoglobina glicada (aproximadamente três meses), estes sim relacionados a um controle glicêmico crônico, que caso seja insatisfatório se correlaciona a complicações. Um paciente com níveis altos de hemoglobina glicada pode apresentar, esporadicamente, resultados baixos de glicemia de jejum, e vice-versa.

6.6 QUALIDADE DE VIDA

O resultado da regressão linear múltipla para o escore geral do PSN demonstrou que o mesmo sofreu a influência dos fatores: sexo, anos de estudo, estado civil, adesão (teste de Haynes-Sackett), doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica, além de apresentar uma alta correlação significativa com o resultado relativo ao escore geral do DQOL.

O PSN apontou que pacientes pertencentes ao sexo masculino relataram uma melhor percepção da QVRS do que pacientes do sexo feminino ($p=0,008$), assim como também pacientes com maior escolaridade ($p=0,012$) e pacientes

casados/união estável e viúvos ($p=0,003$), apresentaram maiores índices de QVRS. Estes resultados já haviam sido demonstrados em outros estudos (SAN LAUREANO *et al.*, 2000; LLOYD *et al.*, 2001; WEXLER *et al.*, 2006).

Pacientes que responderam “sim” a pergunta do teste de adesão ao tratamento de Haynes-Sackett (A maioria dos pacientes tem dificuldades para tomar todos os seus comprimidos. Você tem dificuldades para tomar todos os seus?), estão relacionados a uma pior QVRS segundo o instrumento PSN ($p=0,035$). Os domínios do PSN que estão relacionados a esta relação significativa são: reações emocionais ($p=0,003$, $\rho=-0,262$), sono ($p=0,029$, $\rho=-0,193$), habilidades físicas ($p=0,016$, $\rho=-0,213$), dor ($p=0,013$, $\rho=-0,220$), nível de energia ($p=0,044$, $\rho=-0,179$), sendo que apenas o domínio interação social não apresentou relação significativa ($p=0,075$). As características das questões dos domínios do PSN e do teste de Haynes-Sackett, e esta relação significativa demonstrada pela regressão linear múltipla, indicam que pacientes com uma pior QVRS apresentam uma pior adesão possivelmente pelo motivo literal da pergunta: apresentam algum tipo de dificuldade para tomar todos os seus comprimidos, não sendo a falta de adesão o motivo da pior QVRS, o que também pode ser reforçado pela correlação não significativa entre o resultado do teste de adesão Moriski-Green-Levine e o PSN.

As complicações do diabetes relacionadas a um decréscimo da QVRS foram a doença arterial coronariana ($p=0,005$; $\beta=-0,201$), doença cerebrovascular ($p=0,003$; $\beta=-0,208$) e doença vascular periférica ($p=0,008$; $\beta=-0,189$), todas classificadas como macrovasculares. Estes resultados são compatíveis com o estudo feito por Lloyd *et al.* que avaliou o impacto de complicações na QVRS de pacientes diabéticos tipo 2 e encontrou que mesmo complicações não severas influem na QVRS, sendo a de maior expressão a doença arterial coronariana (LLOYD *et al.*, 2001). Também o estudo UKPDS 37, encontrou relações significativas entre as complicações macrovasculares e a diminuição da QVRS (UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP, 1999).

As análises de regressão linear múltipla (RLM), para os resultados do instrumento de avaliação da QVRS específico, DQOL, apontaram como significativas ($p<0,05$) as relações do resultado geral do DQOL com as variáveis independentes: idade ($p=0,000$; $\beta=0,295$), neuropatia ($p=0,013$; $\beta=-0,189$),

problemas da visão ($p=0,016$; $\beta=-1,89$) e escore geral do PSN ($p=0,000$; $\beta=0,408$).

O DQOL apontou que pacientes de maior idade possuíam um escore maior de QVRS, e que as complicações, neuropatia e problemas relacionados à visão, estão relacionados a um decréscimo da QVRS.

Os resultados de glicemia de jejum e hemoglobina glicada não apresentaram relação com a QVRS global (medida pelo PSN) ($p=0,414$), entretanto o DQOL (instrumento específico para avaliação da QVRS em diabéticos) apontou dois resultados: quando considerada como controlada a hemoglobina glicada $<6,5\%$, a relação foi não significativa ($p=0,058$). Entretanto quando considerado como ponto de controle $HbA1c < 7,0\%$ a relação entre controle glicêmico e o resultado do escore geral do DQOL torna-se significativo ($\rho=0,246$; $p=0,005$). A relação entre controle glicêmico e QVRS foi mais evidenciada pelo DQOL, possivelmente, por este ser um instrumento específico e conseqüentemente ter questões direcionadas as características da doença. O resultado relativo ao controle glicêmico, quando considerado $HbA1c < 6,5\%$, apresenta uma tendência ($p=0,058$) à relação significativa, que é confirmada quando considerado como controlado $HbA1c < 7,0\%$.

A correlação entre pior controle glicêmico e níveis mais baixos de QVRS podem ser explicados devido ao fato de níveis mais altos de hemoglobina glicada (descontrole glicêmico crônico) se correlacionarem com complicações do diabetes e estas serem percebidas pelos pacientes como fatores de diminuição da QVRS.

6.6.1 Validade Concorrente do DQOL-Brasil: Comparação com Perfil de Saúde de Nottingham

A correlação entre os dois testes utilizados para avaliação da QVRS ($p=0,000$; $\rho=0,503$) ressaltam a relação existente entre os dois construtos (DQOL-Brasil e PSN).

Todos os domínios do DQOL-Brasil apresentaram relação significativa e correlação positiva com o escore geral do PSN. O domínio que apresentou mais alta correlação com o escore geral do PSN foi o “DQOL Impacto” ($\rho=0,478$).

O domínio “DQOL Preocupações Sociais/Vocacionais” apesar de ter apresentado relação significativa e correlação positiva com o escore geral do PSN,

não apresentou as mesmas relações com os domínios do PSN. A provável causa deste resultado é a característica da população estudada, com média de idade de 61,1 anos (DP=11,2; 35-86 anos) e com baixo grau de preocupações sociais/vocacionais, o que resultou em respostas padronizadas que indicavam alto índice de qualidade de vida (95,5; DP=10,3) perante o domínio “Preocupações Sociais/Vocacionais” do DQOL.

Conclusão

7 CONCLUSÃO

A população deste estudo foi caracterizada pela faixa etária elevada, com presença de sobrepeso ou obesidade, predominância de brancos e pardos e baixo nível de escolaridade.

As principais co-morbididades presentes foram a hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade, e cerca de um quarto dos pacientes apresentavam histórico de acidente vascular cerebral ou infarto.

A terapia farmacológica dos pacientes era composta principalmente por fármacos antidiabéticos, anti-hipertensivos e antitrombóticos. A maioria dos pacientes utilizava entre três e cinco medicamentos, sendo que para o diabetes foi predominante a monoterapia. A associação farmacológica mais comum para o diabetes foi metformina e glibenclamida. O ICFT correspondente à terapia antidiabética foi responsável por aproximadamente metade do ICFT total.

O controle glicêmico avaliado pelos resultados de HbA1c e glicemia de jejum, obteve respectivamente um quinto e um terço de pacientes controlados, segundo os parâmetros recomendados pela Sociedade Brasileira de Diabetes; quando considerados os parâmetros recomendados para a HbA1c da American Diabetes Association, cerca de metade dos pacientes apresentaram controle glicêmico.

O controle glicêmico foi influenciado negativamente pela não adesão indicada pelo teste de Morisky-Green-Levine, sendo que o fator relacionado com o mau controle glicêmico foi o “descuido com a hora de tomar os remédios”. O ICFT mais elevado esteve relacionado com discrepâncias entre a posologia relatada pelos pacientes e a prescrita em prontuário e com a não adesão, o que levou ao descontrole glicêmico. O aumento da idade, do IMC, do número de medicamentos antidiabéticos utilizados e a raça negra, relacionaram-se com maiores níveis de hemoglobina glicada.

O instrumento Índice de Complicações do Diabetes, traduzido para o português do Brasil, apresentou resultados condizentes com o instrumento original e com os resultados associados às complicações relacionadas ao diabetes observados em literaturas. As complicações relacionadas ao diabetes mais

freqüentes foram a doença vascular periférica, doença arterial coronariana, problemas relacionados à visão e neuropatia.

A QVRS global, avaliada pelo Perfil de Saúde de Nottingham, não foi influenciada diretamente pelo controle glicêmico, entretanto sofreu influência negativa das complicações do diabetes. Maiores níveis de escolaridade, sexo masculino e pacientes casados ou viúvos estiveram relacionados a maiores níveis de QVRS global.

A QVRS específica, avaliada pelo DQOL-Brasil, foi influenciada negativamente pelo mau controle glicêmico, quando considerados os parâmetros de controle glicêmico da ADA; quando considerados os parâmetros de controle glicêmico da SBD, não foi encontrada relação significativa. As complicações neuropatia e problemas relacionados à visão relacionaram-se a piores índices de QVRS específico. O aumento da idade relacionou-se a melhores índices de QVRS avaliada pelo DQOL-Brasil. Os dois instrumentos utilizados para a avaliação da QVRS, PSN e DQOL-Brasil, apresentaram correlação significativa entre si.

Os resultados deste estudo mostram fatores que influenciam o controle glicêmico e a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes diabéticos. O conhecimento destes fatores pode contribuir para que os profissionais que compõem a equipe de saúde possam maximizar suas ações em busca de uma melhor qualidade de vida e controle glicêmico de pacientes diabéticos.

Referências

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes - 2008. Position Statements. **Diabetes Care**, v. 31, S12-S54. 2008.

AGUIAR, L. G. K; VILLELA, N. R.; BOUSKELA, E. A Microcirculação no Diabetes: Implicações nas Complicações Crônicas e Tratamento da Doença. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 51, n. 2, p. 204-211. 2007.

BARCELÓ, A. *et al.* The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. **Bulletin of World Health Organization**, v. 81, n.1. 2003.

BECH, P. Quality of life measurements in the medical setting. **European Psychiatry**, v.10, p. 83-85. 1995.

BERGMAN, R. N. New concepts in extracellular signaling for insulin action: the single gateway hypothesis. **Recent Progress in Hormone Research**, v. 52, p. 359-385. 1997.

BOTT, U. *et al.* Validation of a Diabetes-Specific Quality-of-Life Scale for Patients with Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**. v. 21, n. 5, p. 757-769. 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 5. ed., Brasília. Editora do Ministério da Saúde. 2007.
Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0516_M.pdf >
Acesso em:01/10/2008.

BRASILEIRO, J. L. *et al.* Pé diabético: aspectos clínicos. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 4, n. 1, p.11-21. 2005.

CARVALHEIRA, J. B. C. *et al.* Characterization of selective insulin resistance to insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. **Diabetes**, v. 51, A41. 2002.

CARVALHEIRA, J. B. C; ZECCHIN, H. G; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 419-425. 2002.

CASTRO, S. H.; MATOS, H. J.; GOMES, M. B. Parâmetros Antropométricos e Síndrome Metabólica em Diabetes Tipo 2.. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 3, p. 450-455. 2006.

CICONELLI, R. M. Medidas de avaliação de qualidade de vida. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 43, n. 2, p. IX-XIII. 2003.

CONNELLY, J. E. *et al.* Health perceptions of primary care patients and the influence on health care utilization. **Medical Care**, v. 27, p. 99-109. 1989.

CORREA, Z. M. S; EAGLE, R.; Aspectos Patológicos da Retinopatia Diabética. **Arquivos Brasileiros Oftalmologia**. v. 68, n. 3, p. 410-414. 2005.

CORRER, C. J. *et al.* Tradução para o Português e Validação do Instrumento Diabetes Quality of Life Measure (DQOL- Brasil). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 52, n. 3, p. 515-522. 2008.

DAVIS, N.S.; GRANNER, D.K. In: **Goodman & Gilman, As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed, Rio de Janeiro: McGraw-Hill, p.1263-1289. 2003

DCCT GROUP. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). The DCCT Research Group. **Diabetes Care**, v. 11, n. 9, p. 725-732. 1988.

DE LUCCIA, N. Doença Vascular e Diabetes,. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 2, n.1, p. 49-60. 2003.

DINIZ, D. P., SCHOR, N. **Guia de Qualidade de Vida**. 1. ed, Barueri: Editora Manole. 2006

ESTEVES, J. *et al.* Fatores de Risco para Retinopatia Diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n.3, p. 431-441. 2008.

FAUCI, A. S. *et al.* **Harrison Medicina Interna**, 14. ed., v. 2, Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 1998.

FELIG, P.; FROHMAN, L. A. **Endocrinology & Metabolism**, 4. ed., New York: McGraw-Hill. 2001.

FINCKE, G. B. *et al.* Assessment of Long-Term Complications due to Type 2 Diabetes Using Patient Self-Report. **Journal Ambulatory Care Manage**, v. 28, n. 3, p. 262-273. 2005.

FITZGERALD, D. J. *et al.* Marked platelet activation *in vivo* after intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 77, p.142-150. 1988.

FLECK, M. P.*et al.* Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. 1, p.19-28. 1999.

FONG, D. S. *et al* Retinopathy in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, S84-S87. 2004.

FRANCO, L. J. Um problema de saúde pública - epidemiologia. In: José Egídio Paulo de Oliveira; Adolpho Milech. (Org.). **Diabetes Mellitus : Clínica, Diagnóstico, Tratamento Multidisciplinar**. 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, p. 19-32. 2004.

GARCÍA PÉREZ, A. M. *et al.* Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria? **Medicina de Familia**. v. 1, n. 1, p. 13-19. 2000.

GEORGE, J. *et al.* Development and validation of the medication regimen complexity index. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, n. 9, p. 1369-1376. 2004.

GIMENO, S. G. A *et al.* Weight gain in adulthood and risk of developing glucose tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. **Journal of Epidemiology**, v. 10, n. 2, p. 103-110. 2000.

GLASGOW. R; ANDERSON, R. Moving from Compliance to Adherence is not enough – something entirely different is needed. **Diabetes Care**. v. 22, n. 12, p. 2090-2093. 1999.

GOMES, M. B. *et al.* Prevalence of Type 2 Diabetic Patients Within the Targets of Care Guidelines in Daily Clinical Practice: A Multi-Center Study in Brazil. **The Review of Diabetic Studies**, v. 3, n. 1, p. 82-87. 2006.

GREEN, B. D., FLATT, P. R., BAILEY, C. J. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 3, n. 3. p.159-165. 2006.

GROSS, J. L. *et al.* Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care**; v. 28, n. 1, p 164-76. 2005.

Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1c; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM; Sociedade Brasileira de Diabetes; SBD Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial – SBPC/ML; Associação Latino-Americana de Diabetes ALAD; Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes, FENAD. Posicionamento Oficial – 2004. **A Importância da Hemoglobina Glicada (A1c) para a Avaliação do Controle Glicêmico em Pacientes com Diabetes Mellitus: Aspectos Clínicos e Laboratoriais.** Disponível em:
<http://www.saude.rio.rj.gov.br/media/posicionamento_hemoglobina_glicosilada%202004.pdf> Acesso em: 26 janeiro 2008

GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO. **Consenso Internacional sobre Pé Diabético.** Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. 2001. Disponível em:
<http://dtr2004.saude.gov.br/dab/docs/publicacoes/geral/conce_inter_pediabetico.pdf> Acesso em: 09 de junho 2008.

GUILLAUSSEAU, P. J. Impact of compliance with oral antihyperglycemic agents on health outcomes in type 2 diabetes mellitus: a focus on frequency of administration. **Treatments in Endocrinology**, v. 4, n. 3, p.167-75. 2005.

GUILLEMIN, F.; BOMBARDIER, C.; BEATON, D. Cross-cultural adaptation health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 46, n. 12. p.1417-1432. 1993.

GUYATT, G. H.; FEENY, D. H.; PATRICK, D. L. Measuring Health-related Quality of Life. **Annals of Internal Medicine**, v. 118, n. 8, p.622-629. 1993.

HERTZ, R. P., UNGER, A. N., LUSTIK, M. B. Adherence with Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of Adults with Employer-Sponsored Health Insurance. **Clinical Therapeutics**, v. 27, n. 7. p. 1064- 1073. 2005.

HOLMES, J. *et al.* Health-related Quality of Life in Type 2 Diabetes (T²-ARDIS) **Value in Health**, v. 3, S 47-51. 2000.

HOTAMISLIGIL, G. S, *et al.* IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. **Science**, v. 271, n. 5249, p. 665-670. 1996.

HUBERT, H. B, *et al.* Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. **Circulation**, v. 67, p. 968-977. 1983.

HUNT, S. M. *et al.* A quantitative approach to perceived health status: a validation study. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 34. p. 281-286. 1980.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas**. Imprimerie L Vanmelle SA, 2^aed. Belgica. 2003.

JACOBSON, A. M.; DE GROOT, M.; SAMSON, J. A. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. **Diabetes Care**, v. 17, n. 4, p. 267-274. 1994.

KLEIN, R; KLEIN, B.E.K. The Epidemiology of Eye Disease: From Glycemia to Genetics the Friedenwald Lecture. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**. v. 47. n. 5. p.1747-1753. 2006.

KLEIN, S. *et al.* Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity and the American Society for Clinical Nutrition. **Diabetes care**, v. 27, n. 8, p 2067-2073. 2004.

KIM, J. K., *et al.* Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. **Journal of Clinical Investigation**, v. 108, p. 437-446. 2001.

KORO, C. E.; BOWLIN, S. J.; BOURGEOIS, N.; FEDDER, D. O. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. **Diabetes Care**, v. 27, n. 1, p.17-20. 2000.

KOZMA, C. M. Outcomes research and pharmacy practice. **American Pharmacy**, v. NS36, n. 7, p. 34-40. 1995.

LAING P. The development and complications of diabetic footulcers. **American Journal of Surgery**, v. 176, S11-19. 1998.

LALONDE, L. *et al.* Health-related quality of life in cardiac patients with dyslipidemia and hypertension. **Quality of Life Research**, v. 13, p.793-804. 2004.

LEITÃO, C. B. *et al* Que valores devem ser adotados para o Diagnóstico de Microalbuminúria no Diabetes Melito?. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 322-326. 2006.

LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. D. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, n. 3, p. 775-782. 2003.

LLOYD, A. *et al.* Impact of Long-Term Complications on Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes not Using Insulin. **Value in Health**, v. 4, n. 5, p. 392-400. 2001.

LOGGERFO, F. W; COFFMAN, J. D. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. **The New England Journal of Medicine**; v. 311, p. 1615-1619. 1984.

LOPES, C.F. Projeto de assistência ao pé do paciente portador de diabetes melito. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 2, n. 1, p. 79-82. 2003.

LOPEZ STEWART, G., *et al.* Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in private practice in nine countries of Latin America. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 22, n. 1. p. 12-20. 2007.

LUSCOMBE, A. F. Health-Related Quality of Life Measurement in Type 2 Diabetes. **Value in Health**, v. 3, S 15-28. 2000.

LYRA, R. *et al.* Prevenção do Diabetes Mellitus Tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 239-249. 2006.

MACFADYEN, R. J.; STRUTHERS, A. D. The practical assessment of compliance with ACE-Inhibitor therapy-a novel approach. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 29, p. 119-24. 1997.

MADDIGAN, S.L. Health-related quality of life deficits associated with varying degrees of disease severity in type 2 diabetes. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 1, n. 78, p.1-10. 2003.

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, v. 15, n. 11, p.1509-1516. 1992.

MARSHALL, R. P. Outcomes research: are we serious about this? **American Pharmacy**, v. NS35, n. 7, p. 40-41. 1995.

MASSI-BENEDETTI, M. The Cost of Diabetes Type II in Europe: The CODE-2 Study. **Diabetologia**, v. 45, n.7. S1-4. 2002.

MCCAFFREY III, D. J. Satisfaction: The forgotten outcome? **Drug topics**, v. 14, p. 43. 2000.

MELCHIORS, A. C. *et al.* Humanistic-outcomes questionnaires in diabetes research and practice. **American Journal Health-System Pharmacy**, v. 62, n. 4, p. 354-355. 2005.

MELCHIORS, A. C.; CORRER, C. J.; FERNÁNDEZ-LLIMOS, F. Tradução e Validação para o Português do Medication Regimen Complexity Index. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 4, p. 210-218. 2007.

MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Medical Care**, v. 24, n. 1, p. 67-74. 1986.

MUIR, A.J. *et al.* Reducing medication regimen complexity: a controlled trial. **Journal of General Internal Medicine**, v. 16, n. 2, p. 77-82. 2001.

NATHAN, D. M. Long-term complications of diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, v. 328, n. 23, p. 1676-1685. 1993.

NATHAN, D.M. *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 29, n. 8, p. 1963-72. 2006.

OLINTO, M. T. A *et al.* Waist circumference as a determinant of hypertension and diabetes in Brazilian women: a population-based study. **Public Health Nutrition**, v. 7, n. 5, p. 629–635. 2003.

OLIVEIRA, J. E. D.; MILECH, A. **Diabetes Mellitus - Clínica, Diagnóstico, Tratamento Multidisciplinar**. 1. ed, Belo Horizonte: Editora Atheneu. 2004.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to Medication. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 5, p. 487-497. 2005.

PARK, J. Y. *et al.* Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. **Diabetes**, v. 49, p. 1239- 1248. 2000.

PATRICK, D. L.; DEYO, R. A. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. **Medical Care**, v. 27, n. 3, S217-S232. 1989.

PATTI, M. E., KAHN, C. R. The insulin receptor — a critical link in glucose homeostasis and insulin action. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, n. 9, p. 89-109. 1998

PEREIRA, L. R. L. *et al.* Avaliação de prescrições de medicamentos para pacientes com Diabetes Mellitus atendidos por uma Unidade de Saúde Básica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n.3, p. 199-203. 2005.

PIBERNIK-OKANOVIC, M.; SZABO, S.; METELKO, Z. Quality of Life Following a Change in Therapy for Diabetes Mellitus. **Pharmacoeconomics**; v. 14, n. 2, p. 201-207. 1998.

PIETTE, J. D; HEISLER. M; WAGNER. T.H. Problems paying out-of-pocket medication costs among older adults with diabetes. **Diabetes Care**; v. 27, p. 384 - 391. 2004.

POLONSKY, W. H. Understanding and assessing diabetes-specific quality of life. **Diabetes Spectrum**, v.13, p. 36-39. 2000.

RIES, A.L. *et al.* Effects of pulmonary rehabilitation of physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 122, p. 823-832. 1995.

RODRIGUES, T.C. *et al.* Homeostase Pressórica e Complicações Microvasculares em Pacientes Diabéticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 49, n. 6, p. 882-890. 2005.

RUBIN, R. R. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. **American Journal of Medicine**, v. 118, n. 5A, p. 27S-34S. 2005.

RYAN, A. A. Medication compliance and older people: a review of the literature. **International Journal of Nursing Studies**, v. 36, n. 2, p. 153-162. 1999.

SACKETT, D. L.*et al.* Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. **Lancet**, v. 1, n. 7918, p.1205-1207. 1975.

SAN LAUREANO' F.C *et al.* Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ingresados en un hospital de tercer nivel. **Revista Endocrinología y Nutrición**, v. 47, n. 4, p.108-112. 2000.

SARTORELLI, D. S. *et al.* Primary prevention of type 2 diabetes through nutritional counseling. **Diabetes Care**. v. 27, n. 12, p. 3019. 2004.

SCHAAN, B. D.; REIS, A. F. Doença Cardiovascular e Diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 2, p. 151-152. 2007.

SCHLENK, E. A.; DUNBAR-JACOB, J.; ENGBERG, S. Medication non-adherence among older adults: A review of strategies and interventions for improvement. **Journal of Gerontological Nursing**, v. 30, n. 7, p. 33-43. 2004.

SHAW, J.E; ZIMMET, P.Z. The epidemiology of diabetic neuropathy. **Diabetes Reviews**, n. 7, p. 245-252. 1999.

SILVA, R. P. *et al* Dosagem de Microalbuminúria em Hipertensos e em Pacientes Portadores de Doença Coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 2, p. 108-113. 2008.

SIU, A.L *et al*. Using multidimensional health measures in older persons to identify the risk of hospitalization and skilled nursing placement. **Quality of Life Research**, v. 2, p. 253-261. 1993.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, S. 1, p.1-28. 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, supl I, p.2-19. 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Consenso Brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2**. Rio de Janeiro: Diagraphic. 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: Tratamento e Acompanhamento do Diabetes mellitus**. Rio de Janeiro: Diagraphic. 2007

SPIPKER, B. **Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials**: 2. ed. Lippincott Williams & Wilkins. 1996.

STANDL, E. *et al.* Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. **Diabetologica**, v. 39, n. 12, p. 1540-1545. 1996.

STANDL, E. Cardiovascular risk in type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. v. 1, S.24-S36. 1999.

STEERING COMMITTEE OF THE PHYSICIAN'S HEALTH STUDY RESEARCH GROUP. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study Research Group. The **New England of Journal of Medicine**, v. 32, p. 129-135. 1989.

STRELEC, M. A.; PIERIN, A. M.; MION, D. J. R. A Influência do Conhecimento sobre a Doença e a Atitude Frente à tomada dos Remédios no Controle da Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 81, n. 4, p.343-348. 2003.

STUMVOLL, M; GOLDSTEIN, B.J; VAN HAEFTEN, T.W.Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. **The Lancet**, v. 365, p.1333-1346. 2005.

TAMBASCIA, M. A. *et al* Novas perspectivas para o tratamento do diabetes tipo 2: incretinomiméticos e inibidores da DPP-IV. **Revista Brasileira de Medicina**, n. 3, p. 4-19. 2007.

TEIXEIRA-SALMELA, L.F. *et al.* Adaptação do Perfil de Saúde de Nottingham: um instrumento simples de avaliação da qualidade de vida. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 4, p. 905-914. 2004.

THE WHOQOL GROUP. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL).
In: Orley, J.; Kuyken, W. Quality of life assessment: international perspectives. **Quality of Life Research**. v. 4, n. 3, p. 41-60.1994.

TORQUATO, M. T. C. G. *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. **São Paulo Medical Journal**, v. 121, n. 6, p.224-230. 2003.

TURNER, R. C. *et al.* Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies. **Journal of the American Medical Association**, v. 281. p. 2005-2012. 1999

UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY (1). Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. **Diabetes**, v. 44, n. 7, p. 1249-1258. 1995.

UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY (33) Effect of intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. **Lancet**, 352, p. 837-853. 1998.

UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY (34) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. **Lancet**, 352, p. 854-865. 1998.

UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (UKPDS). Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). **Diabetes Care**, v. 22, n. 7, p. 1125-1136. 1999.

VELARDE-JURADO, E.; ÁVILA-FIGUEROA, C. Evaluación de la calidad de vida. **Salud Pública México**, v. 44, n. 4, p. 349-361. 2002.

WEXLER, D.J. *et al.* Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 49, n. 7, p. 1489-1497. 2006.

WILSON, I. B., CLEARY, P.D. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. **Journal of the American Medical Association**, v. 273, p. 59-65. 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **What is diabetes?** Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>> Acesso em: 16 maio 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies: evidence for action.** Disponível em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos>> Acesso em: 15 maio 2007.

YOUSSEF, R. M.; MOUBARAK, I. I.; KAMEL, M. I. Factors affecting the quality of life of hypertensive patients. **Eastern Mediterranean Health Journal**, v. 11, p.109-118. 2005.

Apêndice 1:

Perfil dos Pacientes

PERFIL DO PACIENTE

Paciente nº: _____

Nome: _____ End: _____

1) Idade: _____

2) Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino

3) Anos de Estudo: _____ anos

4) Estado Civil:

☐ Solteiro ☐ Casado/União Estável ☐ Separado/Divorciado ☐ Viúvo

5) Você considera ter qual raça? ☐ Negro ☐ Pardo ☐ Branco ☐ Amarelo

6) Dados sócio-econômicos:

a) Números de pessoas que residem na sua casa: _____

b) Possui empregada doméstica ou diarista: ☐ Sim ☐ Não

c) Possui casa: ☐ Própria ☐ Alugada

d) Possui carro: ☐ Sim ☐ Não

7) Dados Clínicos:

Peso: _____ Kg Altura: _____ m IMC _____

Circunferência Abdominal: _____ cm

Tempo de diagnóstico do Diabetes: _____

Valores de Hemoglobina Glicada (HbA1C): _____ Data do Exame: / /

Valores de Glicemia em Jejum: _____ Data do Exame: / /

8) Doenças Concomitantes (co-morbidades):

Problema de Saúde	Sim	Não
Hipertensão		
Colesterol/Triglicerídeos Altos		
Depressão (em uso de medicamento antidepressivo)		
Histórico pessoal de Infarto ou derrame		

9) Fatores de Risco Cardiovascular:

Risco Cardiovascular	Sim	Não
Tabagismo		
História na família (pais/irmãos) que tiveram infarto ou AVC precocemente. (mulheres < 65 anos e Homens < 55 anos)		

O entrevistador deverá perguntar para o paciente e anotar as respostas em seus respectivos campos:

FARMACOTERAPIA

MEDICAMENTO	SIM	NÃO	POSOLOGIA/FORMA FARMACÊUTICA	Nº COMPRIMIDOS/MÊS (n. cpr/dia x 30)
METFORMINA				
GLIBENCLAMIDA				
CLORPROPAMIDA				
INSULINA NPH				
INSULINA R				

1) Usa plantas medicinais **para o Diabetes?**

☐ Não ☐ Sim, quais: _____

Apêndice 2:

Índice de Complicações do Diabetes

ÍNDICE DE COMPLICAÇÕES DO DIABETES

ITEM	RESPOSTA		PONTUAÇÃO
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC)	Pontuação para DAC: sim em DAC e/ou angina pectoris e/ou infarto do miocárdio = 1; não em todas as perguntas = 0		
Doença arterial coronariana			
a. Algum médico já lhe disse se você tem algum bloqueio ou obstrução no fluxo sanguíneo do coração, também chamada doença arterial coronariana? Esse bloqueio pode levar a dor no peito, também chamada angina.	Sim (1)	Não (0)	
Angina Pectoris	Pontuação para angina: sim para todas as perguntas = 1; não para qualquer pergunta = 0		
a. Nos últimos 6 meses, você sentiu dor no peito ou pressão no peito?	Sim (1)	Não (0)	
b. Esta dor ou pressão no peito surge quando você faz esforço ou exercício físico ou em momentos de estresse?	Sim (1)	Não (0)	
c. Esta dor ou pressão no peito melhora após descanso ou uso de medicação específica (nitrato)?	Sim (1)	Não (0)	
Infarto do miocárdio	Pontuação para infarto: sim = 1; não = 0		
a. Algum médico já lhe disse que você teve ataque do coração ou infarto do coração?	Sim (1)	Não (0)	
DOENÇA CEREBROVASCULAR	Pontuação para doença cerebrovascular: sim sobre derrame e/ou ataque isquêmico transitório = 1; não em ambos = 0		
Derrame	Pontuação para derrame: sim = 1; não = 0		
a. Algum médico já lhe disse que você teve um derrame ou AVC?	Sim (1)	Não (0)	
Ataque isquêmico transitório (AIT)	Pontuação para AIT: sim em a e/ou b = 1; não em ambos = 0		
a. Algum médico já lhe disse que você teve um AIT? Também chamado “ataque isquêmico transitório” ou “alerta de derrame”	Sim (1)	Não (0)	
b. Você já teve algum vez sintomas repentinos, parecidos com derrame, como fraqueza só em um lado do corpo, dificuldade para falar, alteração muscular em um lado da boca (“boca torta”), salivação ou problemas de visão, que melhoraram, voltando ao normal, em um dia?	Sim (1)	Não (0)	
DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA	Pontuação para doença arterial periférica: sim para a e/ou b = 1; não para ambos = 0		
a. Algum médico já lhe disse que você tem problemas de circulação nas veias ou artérias das suas pernas, também chamados de doença vascular periférica?	Sim (1)	Não (0)	
b. Durante os últimos 6 meses, você sentiu fisgadas ou câimbra na perna ou dor na panturrilha enquanto andava que melhorou após descanso?	Sim (1)	Não (0)	
NEUROPATIA	Pontuação para neuropatia: sim para neuropatia periférica e/ou autonômica = 1; não em ambos = 0		
Neuropatia periférica			
a. Durante os últimos 6 meses, você sentiu perda de sensibilidade ou dormência nos pés?	Sim (1)	Não (0)	
Neuropatia autonômica			
a. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve perda de controle do funcionamento do intestino ou diarreia enquanto dormia?	Nunca (0)	1 ou 2 vezes 1 x semana 2 ou 3 vezes na semana Maior parte do tempo (1)	
PROBLEMAS NOS PÉS	Pontuação para problemas nos pés: sim em a e/ou b e/ou c = 1; não nos três = 0		
a. Durante os últimos 6 meses, você teve úlceras ou feridas nos dedos, pés ou na parte de baixo das pernas?	Sim (1)	Não (0)	
b. Você já teve gangrena em algum dedo dos pés?	Sim (1)	Não (0)	
c. Você já teve alguma parte dos dedos dos pés ou parte dos	Sim (1)	Não (0)	

pés amputado por causa da diabetes?			
PROBLEMAS DE VISÃO	Pontuação para problemas nos olhos: sim para a e/ou b =1; não em ambos =0		
a. Você tem catarata atualmente?	Sim (1)	Não (0)	
b. Algum médico já lhe disse que você tem retinopatia ou problema nos olhos por causa do diabetes?	Sim (1)	Não (0)	

Anexo 1: Instrumento DQOL-Brasil

QUESTIONÁRIO SOBRE A QUALIDADE DE VIDA NO DIABETES – DQOL-Brasil

Instruções: Por favor leia cada questão cuidadosamente e, na linha de cada pergunta, circule o número que melhor representa a sua opinião. Por favor, NÃO DEIXE NENHUMA QUESTÃO EM BRANCO. Em caso de dúvida, consulte a pessoa que lhe entregou o questionário.

SATISFAÇÃO	Muito Satisfeito	Bastante Satisfeito	Médio Satisfeito	Pouco satisfeito	Nada satisfeito
1. Você está satisfeito(a) com a quantidade de tempo que leva para controlar sua diabetes?	1	2	3	4	5
2. Você está satisfeito(a) com a quantidade de tempo que gasta fazendo exames gerais?	1	2	3	4	5
3. Você está satisfeito(a) com o tempo que leva para verificar seus níveis de açúcar no sangue?	1	2	3	4	5
4. Você está satisfeito(a) com seu tratamento atual?	1	2	3	4	5
5. Você está satisfeito(a) com a flexibilidade que você tem na sua dieta?	1	2	3	4	5
6. Você está satisfeito(a) com a apreensão que sua diabetes gera na sua família?	1	2	3	4	5
7. Você está satisfeito(a) com seu conhecimento sobre sua diabetes?	1	2	3	4	5
8. Você está satisfeito(a) com seu sono?	1	2	3	4	5
9. Você está satisfeito(a) com sua vida social e amizades?	1	2	3	4	5
10. Você está satisfeito(a) com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
11. Você está satisfeito(a) com seu trabalho, escola ou atividades domésticas?	1	2	3	4	5
12. Você está satisfeito(a) com a aparência do seu corpo?	1	2	3	4	5
13. Você está satisfeito com o tempo que gasta fazendo exercícios físicos?	1	2	3	4	5
14. Você está satisfeito com seu tempo de lazer?	1	2	3	4	5
15. Você está satisfeito com sua vida em geral?	1	2	3	4	5

IMPACTO	Nunca	Quase Nunca	Às vezes	Quase Sempre	Sempre
16. Com que frequência você sente dor associada ao tratamento da sua diabetes?	1	2	3	4	5
17. Com que frequência você se sente constrangido(a) em ter que tratar sua diabetes em público?	1	2	3	4	5
18. Com que frequência você se sente fisicamente doente?	1	2	3	4	5
19. Com que frequência sua diabetes interfere na vida de sua família?	1	2	3	4	5
20. Com que frequência você tem uma noite de sono ruim?	1	2	3	4	5
21. Com que frequência você constata que sua diabetes está limitando sua vida social e amizades?	1	2	3	4	5
22. Com que frequência você se sente mal consigo mesmo(a)?	1	2	3	4	5
23. Com que frequência você se sente restringido(a) por sua dieta?	1	2	3	4	5
24. Com que frequência sua diabetes interfere em sua vida sexual?	1	2	3	4	5
25. Com que frequência sua diabetes o(a) priva de poder dirigir um carro ou usar uma máquina (ex. máquina de escrever)?	1	2	3	4	5
26. Com que frequência sua diabetes interfere em seus exercícios físicos?	1	2	3	4	5
27. Com que frequência você falta ao trabalho, escola ou responsabilidades domésticas por causa da sua diabetes?	1	2	3	4	5
28. Com que frequência você se percebe explicando a si mesmo o que significa ter diabetes?	1	2	3	4	5
29. Com que frequência você acha que sua diabetes interrompe suas atividades de lazer?	1	2	3	4	5
30. Com que frequência você se sente constrangido de contar aos outros sobre sua diabetes?	1	2	3	4	5
31. Com que frequência você se sente incomodado por ter diabetes?	1	2	3	4	5
32. Com que frequência você sente que, por causa da diabetes, você vai ao banheiro mais que os outros?	1	2	3	4	5
33. Com que frequência você come algo que não deveria ao invés de dizer que tem diabetes?	1	2	3	4	5

PREOCUPAÇÕES: SOCIAL/VOCACIONAL	Nunca	Quase Nunca	Às vezes	Quase Sempre	Sempre
34. Com que frequência te preocupa se você irá se casar?	1	2	3	4	5
35. Com que frequência te preocupa se você irá ter filhos?	1	2	3	4	5
36. Com que frequência te preocupa se você não irá conseguir o emprego que deseja?	1	2	3	4	5
37. Com que frequência te preocupa se lhe será recusado um seguro?	1	2	3	4	5
38. Com que frequência te preocupa se você será capaz de concluir seus estudos?	1	2	3	4	5
39. Com que frequência te preocupa se você perderá o emprego?	1	2	3	4	5
40. Com que frequência te preocupa se você será capaz de tirar férias ou viajar?	1	2	3	4	5

PREOCUPAÇÕES RELACIONADAS A DIABETES	Nunca	Quase Nunca	Às vezes	Quase Sempre	Sempre
41. Com que frequência te preocupa se você virá a desmaiar?	1	2	3	4	5
42. Com que frequência te preocupa que seu corpo pareça diferente porque você tem diabetes?	1	2	3	4	5
43. Com que frequência te preocupa se você terá complicações devidas a sua diabetes?	1	2	3	4	5
44. Com que frequência te preocupa se alguém não sairá com você por causa da sua diabetes?	1	2	3	4	5

Anexo 2:

Instrumento Perfil de Saúde de Nottingham

A lista cita alguns problemas que as pessoas podem enfrentar no dia a dia. Por favor, leia cada item com atenção. Se o problema acontece com você, coloque um X abaixo da coluna “Sim”. Se o problema não acontece com você, coloque um X abaixo da coluna “Não”. Se você não estiver certo da resposta, pergunte a si mesmo se isso acontece com você na maioria das vezes. É importante que você responda a todas as questões:

	SIM	NÃO
1) Eu fico cansado o tempo todo		
2) Eu sinto dor a noite		
3) As coisas estão me deixando desanimado/deprimido(a)		
4) A dor que eu sinto é insuportável		
5) Eu tomo remédios para dormir		
6) Eu esqueci como fazer coisas que me divertem		
7) Eu me sinto extremamente irritado (“com os nervos à flor da pele”)		
8) Eu sinto dor para mudar de posição		
9) Eu me sinto sozinho		
10) Eu consigo andar apenas dentro de casa		
11) Eu tenho dificuldade para abaixar		
12) Tudo para mim requer muito esforço		
13) Eu acordo de madrugada e não pego mais no sono		
14) Eu não consigo andar		
15) Eu acho difícil fazer contato com as pessoas		
16) Os dias parecem muito longos		
17) Eu tenho dificuldades para subir e descer escadas ou degraus		
18) Eu tenho dificuldades para pegar coisas no alto		
19) Eu sinto dor quando ando		
20) Ultimamente eu perco a paciência facilmente		
21) Eu sinto que não há ninguém próximo em que eu possa confiar		
22) Eu fico acordado (a) a maior parte da noite		
23) Eu sinto como se estivesse perdendo o controle		
24) Eu sinto dor quando fico de pé		
25) Eu acho difícil me vestir		
26) Eu perco minha energia rapidamente		
27) Eu tenho dificuldade para permanecer de pé por muito tempo (na pia da cozinha ou esperando o ônibus)		
28) Eu sinto dor constantemente		
29) Eu levo muito tempo para pegar no sono		
30) Eu me sinto como um peso para as pessoas		
31) As preocupações estão me mantendo acordado (a) à noite		
32) Eu sinto que a vida não vale a pena ser vivida		
33) Eu durmo mal à noite		
34) Eu estou tendo dificuldade em me relacionar com as pessoas		
35) Eu preciso de ajuda para andar fora de casa (uma muleta, bengala ou alguém para me apoiar)		
36) Eu sinto dor para subir ou descer escadas ou degraus		
37) Eu acordo me sentindo deprimido		
38) Eu sinto dor quando estou sentado		

Anexo 3:

Instrumento Escala de Adesão de Morisky-Green-Levine

ESCALA DE ADESÃO AO TRATAMENTO DE MORISKY-GREEN-LEVINE

	SIM	NÃO
Você, às vezes, esquece de tomar seus remédios?		
Você é descuidado com a hora de tomar seus remédios?		
Quando você se sente bem, você às vezes para de tomar os seus remédios?		
Algumas vezes se você se sente mal quando você toma o remédio, você para de tomar?		

Anexo 4:

Instrumento Escala de Adesão de Haynes-Sackett

COMUNICAÇÃO DA AUTO-ADESÃO – TESTE DE HAYNES-SACKETT

- 1) A maioria dos pacientes tem dificuldades para lembrar de tomar todos os seus comprimidos. Você tem dificuldade para lembrar de tomar todos os seus?

☐ Sim ☐ Não

- 2) Neste último mês quantas vezes você esqueceu-se de tomar o seu remédio? _____

** caso o paciente apresente dificuldades em lembrar o mês inteiro, considerar os últimos 7 dias (última semana)*

Anexo 5:
Índice de Complexidade da
Farmacoterapia (ICFT)

ÍNDICE DE COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA (ICFT)

Paciente: _____

Data: ____/____/____

Número total de medicamentos (incluindo medicamentos de uso contínuo ou esporádico, usados se necessário): _____

A) Circule o peso correspondente para cada forma de dosagem (forma farmacêutica) presente na farmacoterapia (SOMENTE UMA VEZ):

Formas de dosagem		peso
ORAL	Cápsulas/comprimidos	1
	Gargarejos/colutórios	2
	Gomas/pastilhas	2
	Líquidos	2
	Pós/Grânulos	2
	Spray/comprimidos sublinguais	2
TOPICO	Crems/Géis/Pomadas	2
	Emplastros	3
	Tinturas/Soluções de uso tópico	2
	Pastas	3
	Adesivos transdérmicos/Patches	2
	Spray de uso tópico	1
OUVIDO, OLHOS E NARIZ	Gotas/crems/pomadas para o ouvido	3
	Colírios/gotas para os olhos	3
	Géis/pomadas para os olhos	3
	Gotas/crems/pomadas nasais	3
	Spray nasal	2
INALAÇÃO	Accuhalers (pó seco para inalação/ diskus)	3
	Aerolizers (cápsulas para inalação)	3
	Inaladores de dose medida (bombinha)	4
	Nebulizador (ar comprimido/ultra-sônico)	5
	Oxigênio/concentrador	3
	Turbuhalers (pó seco para inalação)	3
	Outros inaladores de pó-seco	3
OUTROS	Fluido para diálise	5
	Enemas	2
	Injeções: -Pré-cargadas	3
	- Ampolas/frascos-ampolas	4
	Supositórios/ óvulos vaginais	3
	Analgesia Controlada pelo Paciente	2
	Supositório	2
	Crems vaginais	2
Total seção A		

B) Para cada medicação da farmacoterapia marque [✓] no quadro correspondente a sua frequência de dose. Então, some o número de [✓] em cada categoria (frequência de dose) e multiplique pelo peso determinado para essa categoria. Nos casos em que não exista uma opção exata, escolher a melhor opção.

Frequência de dose	Medicações														Total	Peso	Total X Peso
1 x dia																1	
1 x dia S/N																0,5	
2 x dia																2	
2 x dia S/N																1	
3 x dia																3	
3 x dia S/N																1,5	
4 x dia																4	
4 x dia S/N																2	
12/12h																2,5	
12/12 h S/N																1,5	
8/8h																3,5	
8/8h S/N																2	
6/6h																4,5	
6/6h S/N																2,5	
4/4h																6,5	
4/4 h S/N																3,5	
2/2h																12,5	
2/2h S/N																6,5	
S/N																0,5	
Dias alternados ou menor frequência																2	
Oxigênio S/N																1	
Oxigênio <15hrs																2	
Oxigênio >15hrs																3	
Total seção B																	

C) Marque [✓] no quadro que corresponde às instruções adicionais, caso presente na medicação. Então, some o número de [✓] em cada categoria (instruções adicionais) e multiplique pelo peso correspondente da categoria.

Instruções adicionais	Medicações														Total	Peso	Peso x N° de medicações
Partir ou triturar o comprimido																1	
Dissolver o comprimido/pó																1	
Múltiplas unidades ao mesmo tempo (ex.: 2 comprimidos, 2 jatos)																1	
Dose variável (ex.: 1-2 cápsulas, 2-3 jatos)																1	
Tomar/usar em horário específico (ex.: manhã, noite, 8 AM)																1	
Relação com alimento (ex.: com alimento, antes das refeições, depois das refeições)																1	
Tomar com líquido específico																1	
Tomar/usar conforme indicado																2	
Reduzir ou aumentar a dose progressivamente																2	
Doses alternadas (ex.: 1 manhã e 2 noite, 1/2 em dias alternados)																2	
Total seção C																	

Total da complexidade da Farmacoterapia =

Anexo 6:
Termo de Aprovação do Comitê de
Ética em Pesquisa da UFPR



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Setor de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa



Curitiba, 02 de julho de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)
Roberto Pontarolo
Rodrigo Augusto de Paula e Souza
Nesta

Prezado(a) Pesquisadora(a),

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "Qualidade de vida relacionada à saúde, controle glicêmico e seus determinantes em pacientes com diabetes", está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução CNS 196/96, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, em reunião realizada no dia 27 de junho de 2007.

Registro CEP/SD: 373.053.07.06

CAAE: 0035.0.091.000-07

Conforme a Resolução CNS 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do relatório final ou parcial: 27/01/2008.

Atenciosamente

Prof. Dra. Lilliana Maria Labronici
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Prof. Dra. Lilliana Maria Labronici
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa, UFPR